

**Hirnmorphologische Veränderungen bei
psychopathologischen Subgruppen schizophrener Patienten**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Susanne Weichhardt

geboren am 20. November 1980 in Karl-Marx-Stadt

Gutachter:

1. Prof. Dr. C. Gaser, Jena

2. Prof. Dr. B. Blanz, Jena

3. PD Dr. E. Meisenzahl, München

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.02.2008

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| AAL | automatic anatomic labeling |
| ant | anterior |
| bds | beidseits |
| BPRS | Brief psychiatric rating scale |
| CSF | cerebro-spinal fluid, Liquorsubstanz |
| CT | Computertomographie |
| DLPFC | dorsolateraler präfrontaler Cortex |
| FDR | false discovery rate |
| FWHM | full width at half maximum |
| GABA | Gamma-Amino-Buttersäure |
| GM | graue Substanz |
| ICD-10 | International Classification of diseases, 10. edition |
| inf | inferior |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| Ncl | Nucleus |
| neg | negativ |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| PANSS | Positive and negative scale for schizophrenia |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PL | Parietallappen |
| pos | positiv |
| post | posterior |
| ROI | Region of interest |
| SANS | Scale for the assessment of negative symptoms |
| SAPS | Scale for the assessment of positive symptoms |
| SPM | Statistical parametric mapping |
| SPSS | statistical product and service solution |
| STG | Gyrus temporalis superior |
| TL | Temporallappen |
| VBM | voxel-basierte Morphometrie |
| VBR | ventricle-brain-ratio |
| WM | weiße Substanz |

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| 1. Zusammenfassung | 5 |
| 2. Einleitung | 8 |
| 2.1 Schizophrenie | 8 |
| 2.2 Ätiologie und Pathogenese | 8 |
| 2.3 Klinische Subtypisierung | 11 |
| 2.4 Hirnmorphologische Befunde | 12 |
| 2.4.1 Befunde mittels konventioneller Morphometrie | 13 |
| 2.4.2 Befunde mittels voxel-basierter Morphometrie | 18 |
| 2.5 Hirnmorphologie und Psychopathologie | 20 |
| 3. Fragestellung | 23 |
| 4. Methoden | 24 |
| 4.1 Stichprobe | 24 |
| 4.2 Einteilung der Patienten in klinisch-psychopathologische Subtypen | 24 |
| 4.2.1 Scale for the Assessment of Negative Symptoms | 24 |
| 4.2.2 Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) | 25 |
| 4.2.3 Faktorenanalyse | 25 |
| 4.3 Aufnahmetechnik | 27 |
| 4.4 Bildverarbeitung | 27 |
| 4.4.1 Verfahren | 27 |
| 4.4.2 Bildverarbeitungsschritte | 28 |
| 4.4.3 Algorithmus | 30 |
| 4.5 Statistik | 31 |
| 4.6 Auswertung | 32 |
| 5. Ergebnisse | 33 |
| 5.1 Gesamtgruppe der Patienten | 33 |
| 5.2 Subgruppe der Negativsymptomatiker (Gruppe 1) | 34 |

| | |
|---|----|
| 5.3 Subgruppe Desorganisiertheit (Gruppe 2) | 34 |
| 5.4 Subgruppe Paranoid-Halluzinatorische (Gruppe 3) | 34 |
| 5.5 Vergleich der einzelnen Patientensubgruppen | 35 |
| 5.6 Abbildungen und Tabellen | 37 |
| | |
| 6. Diskussion | 49 |
| 6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse | 49 |
| 6.2 Methodenkritik | 50 |
| 6.2.1 Einflussgrößen | 50 |
| 6.2.2 Gruppeneinteilung | 50 |
| 6.2.3 Art des Vergleiches | 51 |
| 6.2.4 Bildanalyse | 52 |
| 6.3 Einordnung der Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext | 53 |
| 6.3.1 Gesamtgruppe der Patienten | 54 |
| 6.3.2 Subgruppenvergleich | 58 |
| 6.3.2.1 Gemeinsame Befunde aller Gruppen | 58 |
| 6.3.2.2 Gruppe der Paranoid-Halluzinatorischen | 59 |
| 6.3.2.3 Gruppe der Negativsymptomatiker | 62 |
| 6.3.2.4 Gruppe der Desorganisierten | 65 |
| | |
| 7. Schlussfolgerungen | 67 |
| | |
| 8. Literaturverzeichnis | 68 |
| | |
| Anhang | 72 |
| Fragebögen SANS und SAPS | 73 |
| Danksagung | 77 |
| Lebenslauf | 78 |
| ehrenwörtliche Erklärung | 79 |

1. Zusammenfassung

Da die ätiologischen Zusammenhänge bei der Schizophrenie weiterhin nicht vollständig geklärt sind, ist in den letzten Jahrzehnten auf diesem Gebiet viel geforscht worden und man konnte neue Erkenntnisse gewinnen. So ist gesichert, dass es hirnmorphologische Unterschiede zu Gesunden gibt, jedoch sind die Ergebnisse dieser morphometrischen Studien sehr inhomogen. Gefunden wurden Ventrikelvergrößerungen sowie kortikale und subkortikale Volumenminderung, beispielsweise im Gyrus temporalis superior, im medialen Temporallappen, sowie frontal und parietal. Ein weiteres Ergebnis der Schizophrenieforschung ist die Einteilung der Patienten in Gruppen entsprechend ihrer Symptomatik. So erfolgt die heute etablierte Einteilung in drei Subgruppen, nämlich Positiv- und Negativsymptomatiker, sowie Desorganisierte. In einigen wenigen Studien wurden bereits Zusammenhänge zwischen Symptomatik und Hirnmorphologie festgestellt bzw. volumetrische Differenzen einzelner Hirnregionen zwischen den psychopathologischen Subgruppen gefunden. Dabei fand sich am häufigsten eine Korrelation zwischen Positivsymptomatik und dem Volumen des Gyrus temporalis superior (STG), und zwischen Negativsymptomatik und frontalem Volumen. Auch bei diesen Ergebnissen ist eine Heterogenität festzustellen. Mögliche Ursachen liegen in Methodenunterschieden, aber auch in Inhomogenitäten innerhalb der untersuchten Patientengruppen. Diese Arbeit hatte zum Ziel, die Hypothese zu untersuchen, ob psychopathologische Subgruppen verschiedene morphologische Muster aufweisen und damit zur Heterogenität der Gesamtbefunde beitragen. Es wurde voxel-basierte Morphometrie verwendet, eine etablierte und fehlerarme Methodik, die zudem die Auswertung von sehr großen Stichprobenzahlen ermöglicht - in dieser Studie 90 Patienten und 110 gesunde Probanden. Derartige Stichprobengrößen sind mittels konventioneller Morphometrie aufgrund des sehr viel höheren Aufwandes kaum möglich.

Es wurden MRT-Aufnahmen der Patienten und gesunden Probanden angefertigt. Die Patienten wurden außerdem einem psychiatrischen Assessment unterzogen, auf dessen Basis eine faktorenanalytische Einteilung in drei Subgruppen entsprechend Desorganisiertheit, Positiv- und Negativsymptomatik erfolgte. Die MRT-Bilder wurden mittels VBM nach einem optimierten Algorithmus bearbeitet und analysiert. Als Ergebnis entstanden statistische Karten des Gehirns, die für jeden Punkt eine Wahrscheinlichkeit angeben, mit der eine Volumendifferenz der untersuchten Gruppe zur Vergleichsgruppe besteht.

Im Gesamtgruppenvergleich zwischen Gesunden und Schizophrenen zeigten sich Unterschiede im Bereich der Insel, im Gyrus temporalis superior, im Thalamus und Nucleus caudatus, an der Medialseite des Frontallappens (Gyrus frontalis medialis / Gyrus rectus / Gyrus cinguli), in den mittleren und inferioren frontalen Gyri, im vorderen Anteil der temporalen Gyri, im Bereich der Amygdala, beidseits im vorderen Anteil des Hippocampus / Gyrus parahippocampalis, sowie rechts im dorsalen Anteil, außerdem in Anteilen des Occipitallappens und des Cerebellums beidseits.

Ein Vergleich mit den Reviews bisheriger Studienergebnisse zeigte, dass sich in dieser Arbeit die bekannten Befunde gut widerspiegeln.

Im Subgruppenvergleich zeigten alle Gruppen Differenzen zu den Gesunden im Bereich der Insel, im Gyrus rectus und in Anteilen des Gyrus frontalis inferior. Die ausgedehntesten Volumendefizite wiesen die Negativsymptomatiker auf: im Frontallappen, Gyrus cinguli, Insel, STG, Cerebellum links, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis rechts, sowie im Thalamus und Nucleus caudatus. Die Paranoid-Halluzinatorischen zeigten Defizite im Vergleich zu den Gesunden im gesamten STG, im Temporalpol, frontal und im Gyrus cinguli. Die Gruppe der Desorganisierten wies Befunde auf in den oben genannten Bereichen, die bei allen drei Gruppen betroffen waren, und zusätzlich als einzige Gruppe im Bereich der Amygdala.

Der Vergleich zeigte also, dass sich die drei psychopathologischen Subgruppen in ihren morphologischen Defiziten unterscheiden und daher zu verschiedenen Anteilen zu den Defiziten der Gesamtgruppe der Schizophrenen beitragen. Der Hauptanteil liegt bei den Negativsymptomatikern, hier finden sich v. a. frontal ausgedehnte Volumendifferenzen. Die Paranoid-Halluzinatorischen zeigen Befunde v. a. im STG. Die Desorganisierten weisen dagegen nur sehr geringe Defizite auf, die jedoch fast vollständig den Befunden entsprachen, die in allen Gruppen zu finden waren. Einige Regionen waren nur bei jeweils einer Gruppe auffällig: der mediale Temporallappen bei den Negativsymptomatikern und die Amygdala bei den Desorganisierten.

Diese verschiedenen Defizitmuster sind als mögliche Ursache für die Inhomogenitäten in den Studienergebnissen identifiziert worden. Außerdem können sie Ausgangspunkt sein für weitere Untersuchungen mit dem Ziel, Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und speziellen Hirnregionen herauszuarbeiten.

2. Einleitung

2.1 Schizophrenie

Psychische Störungen faszinieren und ängstigen die Menschheit seit jeher. "Wahnsinnig", "verrückt" oder "irre" nannte und nennt man noch oft die Menschen, die unter einer derartigen Erkrankung leiden. Die Schizophrenie ist aufgrund ihrer sehr drastischen und auffälligen Symptome wohl die typische "Geisteskrankheit".

Sie ist eine der häufigsten psychischen Störungen im stationären Bereich. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit (life-time-Risiko) liegt bei 1 % und die Inzidenz wird mit 15 - 50 jährlichen Neuerkrankungen pro 100 000 Erwachsene angegeben. Dabei sind Männer und Frauen gleich häufig betroffen (Tölle 1996). Praktisch alle psychischen Funktionen können verändert sein, daher ist die Schizophrenie gekennzeichnet durch vielfältige Symptome. Störungen des Denkens, der Sprache, der Wahrnehmung, der Affekte und Emotionen, Ich-Störungen, Wahn, Halluzinationen und katatone Symptome (Motorik- und Antriebsstörungen) können vorkommen.

2.2 Ätiologie und Pathogenese

Obwohl die Erkrankung schon seit mehr als 100 Jahren beschrieben und untersucht worden ist, sind Ätiologie und Pathogenese noch immer nicht eindeutig geklärt. Hinweise auf die Ätiologie sind auf verschiedenen Ebenen gefunden worden (Pearlson 2000, Andreasen 2000):

- Genetik (Zwillings- und Familienstudien)
- Umwelteinflüsse (Infektionen, Traumata, Ernährung, Toxine), v. a. in der Fetal- und Perinatalzeit
- neurobiochemische Veränderungen (Dopamin-, Serotonin-, NMDA- und GABA-System)
- histopathologische Veränderungen (verringerte Kortexdicke, Synapsen verändert oder verringert in der Anzahl)
- hirnmorphologische Veränderungen (siehe Kapitel 2.4)

Es gibt bisher kein einheitliches und allgemein akzeptiertes Modell, das all diese Faktoren integriert und die Entstehung der Schizophrenie ausreichend erklärt. Aber es werden eine Vielzahl von Hypothesen diskutiert. Im folgenden werden einige kurz dargestellt (Andreasen 2000):

- *Es gibt multiple Ätiologien:*

Man vermutet, dass die Schizophrenie, ähnlich den meisten Krebserkrankungen, infolge mehrerer pathogener Ereignisse entsteht (Genetik und Umweltfaktoren, s. o.).

- *Die Pathophysiologie besteht in einer Abnormalität der Regulation und Expression der Hirnentwicklung (neurodevelopmental model):*

In der Forschung wird diskutiert, ob die Schizophrenie eine Erkrankung ist, die ähnlich den Demenzerkrankungen durch eine neuronale Degeneration gekennzeichnet ist, oder Folge einer Störung der Hirnentwicklung. Dies wird später in diesem Kapitel genauer erläutert.

- *Es liegt eine Störung der neuronalen Verknüpfung vor:*

Mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren wurden morphologische Korrelate der Schizophrenie entdeckt, die jedoch nicht nur eine einzelne Region betreffen, sondern viele verschiedene kortikale und subkortikale Areale (siehe Kap. 2.4). Dies macht es sehr unwahrscheinlich, dass die Ursache der Störung nur in einem Hirnbereich zu finden ist, man vermutet eher eine Störung ganzer neuronaler Systeme. Im Vordergrund steht dabei das neuronale Netzwerk zwischen präfrontalem Kortex, subkortikalen Arealen (Thalamus, Basalganglien) und Cerebellum ("Theorie der kognitiven Dysmetrie" (Andreasen et al. 1998)) und das "Fronto-Temporale Netzwerk" (Fronto-Temporale Dissoziation (Woodruff et al. 1997)).

- *Die Erkrankung wird eher durch einen mentalen Metaprozess als durch die Symptomatik definiert:*

Die Symptomatik der Schizophrenie ist sehr vielseitig und variabel. Daher ist es schwierig, die Erkrankung anhand der Klinik zu definieren. Eine andere Möglichkeit ist es, die dahinterliegenden neuro-psychologischen Vorgänge als Charakteristikum zu beschreiben, die eine gemeinsame Endstrecke der möglichen Ursachen und Störungen darstellen. So kann man die verschiedenen Symptome durch einen grundlegenden Prozess erklären. Frith stellt ein Modell auf, das die Symptomatik der Schizophrenie als einen gestörten Umgang mit der "Theory of Mind", der inneren Gedanken- und Erlebniswelt eines jeden Menschen, erklärt (Frith 1994). So werden beispielsweise eigene Gedanken nicht mehr als solche erkannt, sondern als von außen eingegeben wahrgenommen (Halluzinationen, Beeinflussungswahn). Andreasen erklärt in ihrer "Theorie der kognitiven Dysmetrie" (Andreasen et al. 1998), dass aufgrund einer Unterbrechung der neuronalen Verbindungen zwischen verschiedenen Hirnregionen eine Störung bei der

Regulation und Durchführung der Informationsverarbeitung vorliegt (Filterung, Koordination, Verarbeitung und Reaktion).

Wie bereits erwähnt, gibt es in der Schizophrenieforschung eine Debatte darüber, welchen Ursprunges die morphologischen Hirnveränderungen sind. Sind sie bereits durch eine Störung der Hirnentwicklung während der Fetal- und Perinatalzeit verursacht, die den späteren Ausbruch der Erkrankung bedingt oder liegt ein neurodegenerativer bzw. progressiver Prozess, der erst mit der Erkrankung beginnt, als Ursache vor? Oder eine Kombination beider Mechanismen?

Die Befürworter der Theorie der Entwicklungsstörung argumentieren, dass ein Zusammenhang zwischen schädigenden Einflüssen in der Fetalzeit (z. B. Infektionen) mit dem Auftreten einer Schizophrenie festgestellt wurde. Einige hirnstrukturelle Veränderungen deuten ebenfalls auf eine Störung in der Entwicklung hin, beispielsweise das signifikant häufigere Vorhandensein eines Cavum septi pellucidi, Störungen der normalen Asymmetrie des Gehirnes oder Veränderung der Gyrus - Sulcus - Morphologie (Pearlson und Marsh 1999). Histopathologische Befunde einer abnormen Zytoarchitektur sind durch eine gestörte Zellmigration während der Fetalzeit erklärbar und Studien mit Patienten in ihrer ersten Schizophrenieepisode zeigen, dass bereits zu diesem Zeitpunkt die gleichen morphologischen Veränderungen wie bei chronischen Patienten nachweisbar sind, (Shenton et al. 2001). Dies kann als Zeichen einer vorbestehenden Schädigung gedeutet werden, ebenso wie Hinweise auf prämorbid Verhaltensauffälligkeiten bei späteren Erkrankten (Pearlson und Marsh 1999).

Ein wichtiger Befund im Hinblick auf diese Diskussion ist der Fakt, dass histopathologisch keinerlei Nachweis eines neurodegenerativen Prozesses, im Sinne eines Zellverlustes mit Gliose, vorliegt (Weinberger und McClure 2002). Daher sollte man, wenn man diese Alternativhypothese betrachtet, eher von Progression sprechen als von Neurodegeneration. Die Befürworter dieser Hypothese berufen sich v. a. auf Längsschnittuntersuchungen, die in einigen Regionen progressive Veränderungen nachweisen konnten (z. B. DeLisi et al. 2004). Jedoch sind die Ergebnisse dieser Studien sehr verschieden, weshalb spekuliert wird, dass nur eine Subgruppe der Patienten von einer davon betroffen ist, ebenso zeigt auch nur ein Teil der Patienten eine klinische Progression (Pearlson und Marsh 1999).

Die beiden möglichen Mechanismen schließen sich jedoch nicht aus, eine Kombination im Sinne eines "Two-Hit-Modell" ist wahrscheinlich. Eine erste Schädigung könnte bereits genetisch determiniert sein und während der Hirnentwicklung die Erkrankung verursachen. Eine zweite Störung, möglicherweise durch ein Ungleichgewicht von Neurotransmittern mit

zellschädigendem Effekt, bedingt dann den Fortschritt der Veränderungen (McCarley et al. 1999).

2.3 Klinische Subtypisierung

Die Schizophrenie ist eine sehr inhomogene und komplexe Erkrankung. Es gibt eine Vielzahl von Symptomen und die meisten Patienten zeigen nicht das komplette klinische Spektrum, sondern meist nur eine Gruppe von ähnlichen Symptomen. Daher hat man versucht die Erkrankung zu klassifizieren, d. h. Symptome in Syndromen zusammenzufassen und verschiedene Typen von Patienten zu beschreiben.

Kraepelin beschrieb die Erkrankung 1896 als "Dementia praecox", indem er drei bereits bekannte Krankheitsbilder zusammenfasste. Er klassifizierte die Erkrankung in die Subtypen Schizophrenia simplex, katatoner, hebephrener und paranoider Typus.

Der Begriff "Dementia praecox" war allerdings umstritten. 1911 formulierte Bleuler das Konzept der "Gruppe der Schizophrenien", dabei hielt er sich zunächst weitestgehend an das Konzept Kraepelins, jedoch entwickelte er auch eine neue Systematik. Er unterschied Grundsymptome (Assoziationsstörungen, Affektstörung, Ambivalenz und Autismus), die elementar für die Erkrankung sind, sowie akzessorische Symptome (Wahn, Halluzinationen, katatone Störungen), die sekundär hinzukommen, aber auch variieren oder fehlen können.

Kurt Schneider führte 1959 eine neue Klassifikation ein, die die Wichtung der Symptome bei Bleuler geradezu umkehrte. Er definierte Symptome ersten und zweiten Ranges, die die Diagnose Schizophrenie von anderen psychiatrischen Erkrankungen differenzieren sollten. Symptome ersten Ranges sind dialogische und kommentierende Stimmen, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug und Gedankenausbreitung, Willensbeeinflussung und Wahnwahrnehmung. Symptome zweiten Ranges sind dagegen alle anderen Halluzinationen, Wahneinfall und Wahngedanken.

Crow entwickelte 1980 eine Zweiteilung der Erkrankung in einen Typ I und Typ II, die durch produktive (Typ I) bzw. defizitäre (Typ II) Symptome definiert sind. Er leitete daraus ätiopathologische, therapeutische und prognostische Schlussfolgerungen für die Patienten des jeweiligen Typus ab (Crow 1980).

Das von Andreasen 1982 entwickelte Konzept beruhte ebenfalls auf einer Dichotomisierung der Erkrankungssymptome, die nun als positive und negative Symptome bezeichnet wurden (Andreasen 1982). Anhand dessen wird eine positive, eine negative und

eine gemischte Gruppe differenziert. Die Positivsymptomatik umfasst Halluzinationen, Wahn, bizarres Verhalten (Erscheinungsbild, soziales und sexuelles Verhalten, aggressives, agitiertes, stereotypes Verhalten) und formale Denkstörungen. Die Negativsymptomatik umfasst Affektverflachung, Alogie (sprachliche Verarmung, Gedankenabreißen), Abulie / Apathie (Mangel an Pflege und Hygiene, Nicht-Teilnahme an Arbeit und Beschäftigung, Energielosigkeit), Anhedonie / sozialer Rückzug und Aufmerksamkeitsstörungen. Andreasen entwickelte auch Symptomskalen, die zur Erfassung dieser Symptome dienen: die "Scale for the Assessment of Negative Symptoms" (SANS) für die Negativsymptomatik (Andreasen 1983) und die "Scale for the Assessment of Positive Symptoms" (SAPS) für die Positivsymptomatik (Andreasen 1984).

Liddle stellte 1987 ein Modell auf, das nicht mehr versucht Subtypen zu definieren, sondern drei Syndrome beschreibt, die verschiedene pathogenetische Prozesse widerspiegeln und die bei jedem Patienten in mehr oder weniger starker Ausprägung vorkommen. Diese drei Syndrome wurden durch eine Faktorenanalyse der Symptome von schizophrenen Patienten ermittelt. Die drei resultierenden Faktoren stehen für psychomotorische Verarmung (entsprechend Negativsymptomatik), Realitätsverzerrung (Positivsymptomatik) und Desorganisation. Diese neue Gruppe Desorganisation beinhaltet Symptome, die bis dahin inkonsistent den positiven oder negativen zugeordnet wurden, nämlich inadäquater Affekt, formale Denkstörung und Sprachverarmung (Liddle 1987).

Diese Dreiteilung der Symptomatik wurde in den folgenden Jahren von vielen Forschern bestätigt (Review Andreasen et al. 1995). Allerdings wird auch kritisiert, das dreidimensionale Modell sei zu vereinfachend, und es wurden komplexere Modelle mit mehr Faktoren aufgestellt (Toomey et al. 1997, Peralta und Cuesta 1999). Die Anzahl der Dimensionen in einem Modell ist jedoch abhängig von der verwendeten statistischen Methode, von den verwendeten Symptomskalen und davon, ob die Globalwerte für die Symptomengruppen (z. B. Affektverflachung) oder die Werte für die einzelnen Symptome (z. B. starrer Gesichtsausdruck) für die Berechnung verwendet wurden (Review: Peralta und Cuesta 2001). Aktuell gibt es keine einheitliche Meinung über die Anzahl der psychopathologischen Dimensionen der Schizophrenie. Daher bleibt das dreidimensionale Modell das gebräuchlichste.

2.4 Hirnmorphologische Befunde

Mittels bildgebender Verfahren ist die Entdeckung und Quantifizierung hirnstruktureller Veränderungen bei Schizophreniepatienten in vivo möglich. Erstmals wurden Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts mit Hilfe der Pneumencephalographie Hirnstrukturen dargestellt. Das Interesse an morphologischen Untersuchungen bei Schizophrenen stieg nach der Entwicklung der Computertomographie (CT), mittels derer Ventrikelvergrößerungen bei Schizophrenie-Patienten dargestellt werden konnten. Die Entwicklung der Magnetresonanztomographie in den 80er Jahren brachte eine deutlich verbesserte Bildqualität und damit die Möglichkeit, auch feinere hirnstrukturelle Veränderungen detektieren zu können.

Im folgenden sollen die bisher bekannten Befunde zur Hirnmorphologie bei schizophrenen Patienten besprochen und dabei auch die einzelnen Hirnregionen in ihrer Funktion und Bedeutung näher betrachtet werden. Es gibt eine Vielzahl an Studien, die hirnmorphologische Veränderungen untersuchten. Es ist jedoch festzustellen, dass die Ergebnisse insgesamt sehr inhomogen sind und nur auf wenige Hirnregionen bezogen die gleichen Befunde brachten. Da es große methodische Unterschiede zwischen den Studien gibt, werden die Ergebnisse der beiden wichtigsten Methoden (konventionelle Morphometrie und voxel-basierte Morphometrie) getrennt betrachtet. Zur Verdeutlichung wird jeweils ein repräsentatives Review zitiert.

2.4.1 Befunde mittels konventioneller Morphometrie

Shenton et al. erstellten 2000 ein Review der seit 1988 erschienenen MRT-Studien zu diesem Thema. Im folgenden soll auf einzelne Hirnregionen, in denen sich Unterschiede zwischen gesunden und Schizophrenen zeigten, näher eingegangen werden. Tabelle 2.1 fasst die Ergebnisse von Shenton zusammen (Shenton et al. 2001).

Die Erweiterung der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels ist einer der am häufigsten replizierten Befunde bei Schizophrenen. Erstmals wurde sie in post-mortem Untersuchungen oder mittels Pneumenzephalographie nachgewiesen und später durch CT- und MRT-Studien bestätigt. Um die Erweiterung zu quantifizieren wird das Ventrikelvolumen und das Verhältnis Ventrikel- zu Gesamthirnvolumen (Ventricle-Brain-Ratio) bestimmt, welches bei Schizophrenen entsprechend größer ist. Die Ventrikelerweiterung ist nicht spezifisch für die Schizophrenie, sondern tritt beispielsweise auch beim Morbus Alzheimer, Chorea Huntington und beim Hydrozephalus auf. Auch Chemotherapie oder Kortikoideinnahme können eine Vergrößerung der Seitenventrikel verursachen. Die Erweiterung der

Liquorräume weist auf einen Gewebsverlust in den umgebenden Regionen, v. a. im Thalamus, oder auf eine Störung der Hirnentwicklung hin.

Der Temporallappen wird in einen lateralen (kortikalen) und einen medialen Anteil gegliedert. Im lateralen Teil ist der Gyrus temporalis superior (STG) von besonderem Interesse, der die primäre Hörrinde im Gyrus temporalis transversus (Heschl-Querwindung) und im vorderen Anteil die sekundäre Hörrinde enthält. Die Wernicke-Region erstreckt sich auf den hinteren Teil des STG und das Planum temporale (die Region dorsal des Heschl-Gyrus) und ist u. a. für das Sprachverständnis zuständig.

Im medialen Anteil des Temporallappens sind der Hippocampus, der Gyrus parahippocampalis und die Amygdala gelegen. Diese Gebiete sind v. a. für die Gedächtnisbildung wichtig. Der Hippocampus hat die Funktion assoziative Verbindungen zwischen eingehenden Informationen aus verschiedensten Teilen des Gehirnes herzustellen, sie also in einen Kontext einzubinden, der ein späteres Aufrufen der Informationen erleichtert. Die Amygdala integriert sensorische Reize mit affektiven Aspekten, bewirkt eine emotionale Färbung von Gedächtnisinhalten und ist am emotionalen und sozialen Verhalten beteiligt (Birbaumer und Schmidt 1997). Die Mehrheit (61 %) der hirnmorphologischen Studien fand eine Verminderung des Gesamtvolumens des Temporallappens und außerdem Volumendefizite in den den genannten Teilregionen. Alle Studien, die speziell die graue Substanz des STG untersuchten konnten Differenzen nachweisen (Shenton et al. 2001).

Im Frontallappen liegen einerseits der motorische und prämotorische Kortex, andererseits der präfrontale Kortex, der in einen orbitofrontalen und einen dorsolateralen Anteil gegliedert ist. Diese Areale sind für das Arbeitsgedächtnis, die höheren psychischen Vorgänge und komplexe Verhaltensvorgänge (z. B. Antrieb, Motivation, Problemlösung, Denkstrategien, zielorientierte Planung und Selbstkontrolle des Verhaltens) relevant.

Störungen dieser Funktionen sind häufig als Symptome bei schizophrenen Patienten zu finden. Von den morphologischen Untersuchungen dieser Region fanden 60 % eine Volumenminderung.

Im Parietallappen sind der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex gelegen, der die Verarbeitung von taktilen, propriozeptiven und nozizeptiven Afferenzen durchführt. Zusätzlich konvergieren in dieser Region Informationen aus dem akustischen und visuellen System, die dann verarbeitet werden für komplexe Vorgänge wie visuelle räumliche Aufmerksamkeit oder das Erkennen von Sprache, Gegenständen oder Gesichtern. Der Parietallappen ist bei Schizophreniepatienten bisher nur wenig untersucht worden. Jedoch fanden von diesen wenigen Studien ebenfalls 60 % eine Volumenminderung der Region.

Das Kleinhirn übernimmt eine wichtige Rolle bei Koordination und Motorik. Nach Andreasens "Theorie der Kognitiven Dysmetrie" ist es aber durch Einbindung in einen Regelkreis, der das Cerebellum mit dem Thalamus und dem präfrontalen Kortex verbindet, auch an kognitiven Prozessen und dadurch ebenfalls an der Entstehung schizophrener Symptome beteiligt (Andreasen et al. 1998). Nur vier von dreizehn Studien haben bisher eine Volumenminderung im Cerebellum nachgewiesen.

Der Thalamus hat die Funktion, sämtliche sensorische Informationen zu filtern und ist an Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung beteiligt. Auch das Volumen des Thalamus ist einigen Studien zufolge bei schizophrenen Patienten reduziert.

Die Basalganglien, bestehend aus Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus, Nucleus accumbens und Substantia nigra, sind wichtig zur Regulation motorischer Aktivitäten und für den Ausdruck und die Regulierung von Emotionen und kognitiven Prozessen. Die Ergebnisse der Untersuchungen dieser Region sind z. T. widersprüchlich, die Mehrheit jedoch fand eine Volumenvergrößerung, v. a. des Nucleus caudatus. Es wurde postuliert, dass die Ursache dieser Vergrößerung in der Therapie mit Neuroleptika liegt. Chakos et al. fanden eine Volumenvergrößerung um 5,7 % nach 18 Monaten Neuroleptikatherapie bei neu erkrankte Patienten. Dabei ist dieser Effekt nur bei den typischen Neuroleptika zu finden, so dass nach Umstellung auf atypische Neuroleptika sogar eine Umkehr des Prozesses zu sehen ist (Chakos et al. 1994, Westmoreland Corson et al. 1999).

Das Corpus callosum ist eine mittig im Gehirn gelegene Struktur, die aus Nervenfasern besteht und die beide Gehirnhälften miteinander verbindet. Eine Verkleinerung des Balkens wurde bei Schizophrenen in 63 % der Studien nachgewiesen. Allerdings sind diese Ergebnisse strittig. Dabei wird die Messmethodik kritisiert, denn häufig fand nur die Auswertung eines einzelnen Medio-Sagittalschnittes statt.

Das Septum pellucidum trennt die beiden Seitenventrikel in ihren vorderen Anteilen. Bei Gesunden sieht man gelegentlich als Anomalie ein Cavum septi pellucidi, einen Spaltraum zwischen den beiden Blättern des Septum. Bei Schizophrenen ist es jedoch signifikant häufiger festgestellt worden. Dies wird als Hinweis auf eine Fehlentwicklung des Gehirnes gedeutet.

Auch das Gesamthirnvolumen ist im Vergleich zwischen Schizophrenen und Gesunden von Interesse. Es differiert den meisten Studien zufolge nicht signifikant. Dabei spielt die starke Varianz von Kopf- und Gehirngröße in der Gesamtbevölkerung eine große Rolle, die von Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status oder Ernährungsfaktoren abhängt. Von den 12 Studien, in denen die graue Substanz separat ver-

messen wurde, fanden 10 signifikante Verminderungen. Im Gegensatz dazu war bei Vermessung der weißen Substanz eine Volumenminderung nur in 2 von 8 Studien nachweisbar (Schmitt et al. 2001).

Der heteromodale Assoziationskortex ist ein neuronales Netzwerk, zu dem der inferiore Teil des Parietallappens (Gyrus angularis und Gyrus marginalis), ebenso wie der superiore temporale Gyrus und der dorsolaterale präfrontale Kortex gehören. Dieses Netzwerk führt kognitive Informationsverarbeitungsprozesse durch und beeinflusst damit komplexes Verhalten (Schmitt et al. 2001). Schlaepfer et al. untersuchten die regionalen Volumina der grauen Substanz des heteromodalen Assoziationskortexes und stellten fest, dass spezifisch in diesen Regionen Differenzen zu gesunden Kontrollen und zu Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (bipolare Störung) bestanden. Dagegen gab es im Gesamtvolumen der grauen Substanz keine signifikanten Unterschiede (Schlaepfer et al. 1994).

Im gesunden Gehirn gibt es eine normale Asymmetrie der Größe bestimmter Regionen. Beispielsweise sind das Planum temporale und der inferiore Parietallappen in der Regel links größer als rechts. Störungen oder sogar die Umkehr der normalen Asymmetrie sind bei schizophrenen Patienten gefunden wurden (Barta et al. 1997). Daraus wird ebenfalls auf eine Störung während der Hirnentwicklung geschlossen.

Tab 2.1:

Zusammenfassung der Ergebnisse von konventionell-morphometrischen MR-Studien 1988-2000, Aussage ob eine Volumendifferenz zu Gesunden gefunden wurde (nach Shenton et al. 2001)

| Region | | + (%) | - (%) | + (N) | - (N) |
|------------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Gesamthirnvolumen | | 22 | 78 | 11 | 39 |
| Seitenventrikel | | 80 | 20 | 11 | 44 |
| 3. Ventrikel | | 73 | 27 | 24 | 9 |
| 4. Ventrikel | | 20 | 80 | 1 | 4 |
| Frontallappen | | 60 | 40 | 30 | 20 |
| Temporallappen | Gesamtvolumen | 61 | 39 | 31 | 20 |
| | medialer Temporallappen | 74 | 26 | 36 | 13 |
| | STG (GM) | 100 | 0 | 12 | 0 |
| | STG (GM+WM) | 67 | 33 | 10 | 5 |
| | Planum temporale | 60 | 40 | 6 | 4 |
| Parietallappen | | 60 | 40 | 9 | 6 |
| Occipitallappen | | 44 | 56 | 4 | 5 |
| Cerebellum | | 31 | 69 | 4 | 9 |
| Basalganglien | | 68 | 32 | 17 | 8 |
| Thalamus | | 42 | 58 | 5 | 7 |
| Corpus callosum | | 63 | 37 | 17 | 10 |
| Cavum septi pellucidi | | 92 | 8 | 11 | 1 |

GM: graue Substanz; WM: weiße Substanz; TL: Temporallappen; STG: Gyrus temporalis superior

2.4.2 Befunde mittels voxel-basierter Morphometrie

Honea et al. fassten 2005 in einem Review die bis dahin veröffentlichten VBM-Studien zusammen (Honea et al. 2005). Er zeigte, dass die häufigsten Befunde im medialen Temporallappen und im Gyrus temporalis superior zu finden sind, wobei oft nur die linke Seite einen signifikanten Befund vorweist. Dies stimmt mit den Ergebnissen von konventionell-morphometrischen Studien überein. Im Frontallappen waren der untere und der mediale Gyrus ebenfalls in der Mehrheit der Studien, die die graue Substanz untersuchten, betroffen. Jedoch ist auch hier zu betonen, dass die Ergebnisse sowohl in VBM-basierten als auch in konventionellen Studien stark variieren. Tabelle 2.2 fasst die Ergebnisse des Reviews von Honea et al. zusammen.

Tab 2.2

Ergebnisse von 13 VBM-Studien aus dem Zeitraum 1999 - 2004 (nur Studien, die auch graue Substanz untersuchten), Aussage ob eine Volumendifferenz zu Gesunden gefunden wurde, modifiziert nach Honea et al. 2005 (L / R: Befund vorwiegend oder nur linksseitig / rechtsseitig)

| Region | | + (%) | - (%) | + (N) | - (N) |
|------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Frontallappen | Gyrus präcentralis | 23 | 77 | 3 | 10 |
| | Gyrus frontalis medius | 31 | 69 | 4 | 9 |
| | Gyrus frontalis medialis (orbitaler Anteil) | 15 | 85 | 2 | 11 |
| | Gyrus frontalis inferior | 62 | 38 | 8 | 5 |
| | Gyrus frontalis medialis | 62 | 38 | 8 | 5 |
| | Gyrus rectus | 23 | 77 | 3 | 10 |
| Temporallappen | medialer Temporallappen (Amygdala, Hippocampus) | 69 | 31 | 9 (L) | 4 |
| | Gyrus parahippocampalis | 62 | 38 | 8 | 5 |
| | Gyrus temporalis superior | 54 | 46 | 7 | 6 |
| | Gyrus temporalis medius | 15 | 85 | 2 | 11 |
| | Gyrus temporalis inferior | 23 | 77 | 3 | 10 |
| Parietallappen | Gyrus postcentralis | 31 | 69 | 4 (L) | 9 |
| | inferiorer Parietallappen | 15 | 85 | 2 (R) | 11 |
| Occipitallappen | Gyrus occipitalis medius | 15 | 85 | 2 | 11 |
| | Gyrus occipitotemporalis (Gyrus fusiformis) | 31 | 69 | 4 (L) | 9 |
| | Cuneus / Präcuneus | 23 | 77 | 3 | 10 |
| Gyrus cinguli | vorderer Anteil | 46 | 54 | 6 | 7 |
| | hinterer Anteil | 8 | 92 | 1 | 12 |
| Cerebellum | | 23 | 77 | 3 (L) | 10 |
| Basalganglien | Nucleus caudatus | 31 | 69 | 4 | 9 |
| Thalamus | | 46 | 54 | 6 | 7 |
| Insel | | 54 | 46 | 7 | 6 |

2.5 Hirnmorphologie und Psychopathologie

Wie bereits beschrieben, wird die Gruppe der Schizophreniepatienten aufgrund ihrer Vielfältigkeit in psychopathologische Subgruppen unterteilt. Es ist Gegenstand gegenwärtiger Forschung, herauszufinden, ob es auch zwischen diesen Subgruppen Unterschiede in der Hirnmorphologie gibt. Man erhofft, dadurch Rückschlüsse auf den Ursprungsort von Symptomen und den zugrunde liegenden Störungen ziehen zu können.

Auch hier sind die bisherigen Ergebnisse der Forschung relativ divergent, daher werden in diesem Kapitel zunächst nur die häufiger bestätigten Zusammenhänge besprochen.

Von großem Interesse ist der Zusammenhang zwischen Temporallappenmorphologie und Positivsymptomatik. Das Volumen des Gyrus temporalis superior korreliert vielen Studien zufolge negativ mit der Symptomstärke, z. T. wird dies jedoch nur für Halluzinationen bestätigt. Ein Teil der Studien wies den Zusammenhang jedoch nur für den linken STG, bzw. nur für den anterioren Anteil nach. Gaser et al. fanden mittels deformations-basierter Morphometrie (DBM) eine signifikante Korrelation von Volumendefiziten und der Stärke von akustischen Halluzinationen im Heschl-Gyrus links, aber auch im Bereich des Broca-Zentrums und im linken supramarginalen Gyrus (Gaser et al. 2004). Die Patientenpopulation der vorliegenden Studie entspricht fast vollständig derjenigen von Gaser et al. .

Diese Befunde ist leicht nachzuvollziehen, denn im Temporallappen ist der primäre und sekundäre auditorische Kortex, sowie das Wernicke-Areal zu finden, und zwar linksdominant beim Rechtshänder. Mittels elektrischer Stimulation des superioren Temporallappens konnten experimentell sogar akustische Halluzinationen ausgelöst werden (Penfield und Perot 1963). Formale Denkstörungen (Desorganisiertheit) scheinen ebenfalls im Zusammenhang mit dieser Region zu stehen. Auch hier findet sich eine negative Korrelation zwischen Symptom und Volumen des Gyrus temporalis superior, allerdings häufig nur für den posterioren Anteil (Review McCarley et al. 1999).

Der mediale Temporallappen ist auch an der Entstehung von Halluzinationen beteiligt. Silbersweig wies in einer PET-Studie eine Aktivierung des linken Hippocampus bei auditorischen Halluzinationen nach (Silbersweig et al. 1995). Das Gebiet zeigt ebenfalls eine Volumenreduktion in Abhängigkeit von der Positivsymptomatik (Review McCarley et al. 1999).

Für die Morphologie des Frontallappens vermutet man einen Zusammenhang mit der Negativsymptomatik, denn viele der Störungen dieses Symptomenkomplexes stehen im Bezug zu Funktionen des Frontallappens (z. B. Denkvorgänge, Motivation und Antrieb).

Einige Studien konnten diesen vermuteten Zusammenhang nachweisen (Wible et al. 2001, Baaré et al. 1999).

Tabelle 2.3 gibt eine Übersicht über Studien, die den Zusammenhang von Hirnmorphologie und Psychopathologie untersucht haben.

Tab. 2.3:
hirnmorphologische Befunde in Korrelation mit Psychopathologie

| Studie | Positivsymptomatik | Negativsymptomatik | Desorganisiertheit |
|------------------------------------|---|--|--|
| McCarley et al. 1999 (Review) | - STG (z. T. nur links), medialer Temporal- lappen | - Frontallappen | - STG (z. T. nur links) |
| Barta et al. 1990 | - STG links | | |
| Wright et al. 1995 (VBM-Studie) | - GM STG links, Heschl-Gyrus, inferiorer Parietallappen WM Corpus callosum | - WM links frontal + GM Temporallappen links WM temporoparietal bds. | 0 |
| Flaum et al. 1995 | - STG + Temporalhörner der Seitenventrikel, 3. Ventrikel | + 3. Ventrikel | 0 |
| Menon et al. 1995 | - Planum temporale links | | - Planum temporale links |
| Wright et al. 1995 | - STG links, inferiorer Parietallappen links | + Temporallappen links | 0 |
| Noga et al. 1995 | - Gyrus cinguli links anterior | | |
| Chua et al. 1997 | 0 | + präfrontal links | + Hippocampus, Gyrus parahippocam- palis |
| Baaré et al. 1999 | | - orbital und präfrontal | |
| Levitan et al. 1999 | - STG links anterior | | |
| Rajarethinam et al. 2000 | - STG links anterior | | - STG links posterior |

| Studie | Positivsymptomatik | Negativsymptomatik | Desorganisiertheit |
|----------------------------|---|---|--------------------|
| Gur et al. 2000 | | - orbitofrontal (nur Frauen) | |
| Crespo-Facorro et al. 2000 | - Insel bds | 0 Insel | 0 Insel |
| Sigmundson et al. 2001 | | - Insel, STG, Frontallappen, medialer Temporal-lappen | |
| Wible et al. 2001 | | - frontal links | |
| Rajarethinam et al. 2001 | - Hippocampus links anterior | - Hippocampus links | - Amygdala links |
| Kim et al. 2002 | - STG links anterior | + STG rechts posterior | 0 |
| Subotnik et al. 2003 | | | - STG |
| Crespo-Facorro et al. 2004 | - Planum temporale | | |
| Whitford et al. 2005 | - Temporallappen links, Frontallappen rechts, Parietallappen bds. | 0 | |
| Neckelmann et al. 2006 | - STG links, Thalamus links, Cerebellum bds. | | |

- negative Korrelation mit dem Volumen des betreffenden Gebietes

+ positive Korrelation

0 keine signifikante Korrelation

GM: graue Substanz

WM: weiße Substanz

STG: Gyrus temporalis superior

3. Fragestellung

Obwohl seit Anfang des letzten Jahrhunderts hirnmorphologische Befunden bei schizophrenen Patienten untersucht werden, gibt es dennoch keine einheitlichen und allgemein anerkannten Ergebnisse. Die Befunde der einzelnen Untersuchungen sind stark inhomogen. Ein möglicher Grund dafür könnte in der Zusammensetzung der Patientenpopulationen liegen. Faktoren wie Patientenalter, Komorbiditäten, Ersterkrankungsalter, Medikation, Krankheitsverlauf, aber auch die Zugehörigkeit zu einer Patientensubgruppe nehmen wahrscheinlich Einfluss auf die Hirnmorphologie. Außerdem ist einer großer Teil der Heterogenität auf methodische Unterschiede zurückzuführen (konventionelle oder voxel-basierte Morphometrie, MRT-Sequenzen, Schichtdicke, Bildverarbeitungsverfahren).

Ziel dieser Arbeit ist es, einen der möglichen Einflussfaktoren, die Zugehörigkeit zu einer klinischen Subgruppe, näher zu untersuchen und ihren Einfluss aufzuklären. Dabei sollten die möglichen Quellen heterogener Ergebnisse reduziert werden, indem eine fehlerarme Methodik (voxel-basierte Morphometrie, 1mm Schichtdicke ohne Lücken) verwendet wird und die Heterogenität innerhalb der Population durch die Verteilung der Patienten auf drei Subgruppen reduziert wird. Einige Studien haben bisher bereits Korrelationsanalysen von Symptomstärken mit einzelnen anatomischen Regionen oder auch mit dem gesamten Gehirn durchgeführt. Jedoch ist bisher keine Arbeit erschienen, in der nach verschiedenen morphologischen Mustern psychopathologischer Subgruppen gesucht wurde.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Welche hirnmorphologischen Unterschiede lassen sich mittels VBM zwischen Schizophrenen und Gesunden nachweisen?
2. Welche Volumendifferenzen weisen die drei klinischen Subgruppen auf? Gibt es spezifische Muster für die Symptomengruppen? Welchen Anteil an den hirnmorphologischen Befunden der Gesamtgruppe haben die einzelnen Subgruppen?

4. Methoden

4.1 Stichprobe

Es wurden 90 ambulante und stationäre Patienten aus der Klinik für Psychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena untersucht. Die Diagnose Schizophrenie wurde nach den Kriterien der ICD-10 durch erfahrene Psychiater der Klinik gestellt. Die Patienten standen unter stabiler neuroleptischer Medikation.

Die Gruppe bestand aus 37 Frauen und 53 Männern, das mittlere Alter betrug 35,2 Jahre. (Altersverteilung in den Subgruppen und Erkrankungsdauer siehe Tab. 4.1)

Die Kontrollgruppe bestand aus 110 gesunden Personen, 43 Frauen und 67 Männer, mit einem mittleren Alter von 32,1 Jahren (Standardabweichung $\pm 10,2$; Median 30 Jahre). Diese Personen wurden über lokale Werbung rekrutiert.

Ausschlusskriterien für die Studie waren internistische oder neurologische Symptome, anamnestische Hinweise auf Alkoholabusus oder Missbrauch anderer Substanzen und schwere Traumata im Kopfbereich. Für die Kontrollgruppe waren außerdem neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese (Verwandte 1. Grades) bzw. Auffälligkeiten in der psychiatrischen Exploration Kriterien für den Ausschluss aus der Studie.

Alle Probanden wurden schriftlich und mündlich aufgeklärt und gaben ihre Zustimmung zu den Untersuchungen.

Ein positives Votum der Ethikkommission lag vor.

4.2 Einteilung der Patienten in klinisch-psychopathologische Subtypen

Die Erfassung der Psychopathologie der Patienten erfolgte mit Hilfe der Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS, Andreasen 1983) und der Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS, Andreasen 1984).

Die Patienten wurden durch ärztliches Personal exploriert und die Ergebnisse in standardisierten Fragebögen dokumentiert. (Fragebögen siehe Anhang)

4.2.1 Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)

Die SANS dient zur Beurteilung der Negativsymptomatik. Sie erfasst 20 Unterpunkte in fünf Gruppen: Affektverflachung (z. B. starrer Gesichtsausdruck), Alogie (z. B. Verarmung der Sprechweise), Abulie – Apathie (z. B. Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung), Anhedonie – sozialer Rückzug, (z. B. Verhältnis zu Verwandten und Freunden) und Aufmerk-

samkeit (z. B. Unaufmerksamkeit während der psychologischen Testung). Es sind jeweils 0 bis 5 Punkte zu vergeben, entsprechend ist der Maximalwert der SANS 100 Punkte.

4.2.2 Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)

Die SAPS erfasst dagegen die sogenannten positiven Symptome der Schizophrenie. Sie besteht aus 30 Unterpunkten in folgenden vier Symptomgruppen: Halluzinationen (z. B. Hören kommentierender Stimmen), Wahnerleben (z. B. Verfolgungswahn), bizarres Verhalten (z. B. Stereotypien) und formale Denkstörungen (z. B. unlogisches Denken). Die Symptomgruppen "Bizarres Verhalten" und "formale Denkstörungen" werden im dreifaktoriellen Modell meist den desorganisierten Symptomen zugeordnet. Auch hier sind zwischen 0 und 5 Punkte pro Symptom zu vergeben. Der Maximalwert der SAPS liegt daher bei 150 Punkten.

4.2.3 Faktorenanalyse

Aus den 20 Unterpunkten der SANS und den 30 der SAPS resultierten so pro Patient 50 Skalenwerte für die Symptomatik. Anhand dessen sollte eine Einteilung der Patienten in Subgruppen erfolgen. Dazu war es nötig zunächst eine Faktorenanalyse der Skalenwerte durchzuführen. Diese Methode hat zum Ziel, mehrere Variablen (in diesem Falle die Unterpunkte der SANS und SAPS) auf wenige, möglichst nicht überlappende (unabhängige) Faktoren zu reduzieren, in dem sie die Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen analysiert. Dabei soll ein möglichst großer Teil der Varianz der Variablen durch die Faktoren erklärt werden. Es wurde eine Faktorenanalyse mit Varimax-Rotation durchgeführt. Die Anzahl der sich ergebenden Faktoren wurde auf drei begrenzt, da das derzeit gebräuchliche und etablierte dreidimensionale Modell verwendet werden sollte (siehe Kapitel 1.3). Die resultierenden drei Faktoren erklärten 38% der Gesamtvarianz. Es konnten nun anhand der Skalenwerte jedem Patienten drei Faktorwerte zugeordnet werden, mit deren Hilfe die entsprechende Einordnung in drei Gruppen möglich war. Faktor 1 hatte hohe Ladungen bei den Symptomen "Affektverflachung", "Alogie" und "Anhedonie-sozialer Rückzug", Faktor 2 bei den Symptomgruppen "bizarres Verhalten" und "formale Denkstörungen" und Faktor 3 bei den Wahn- und Halluzinationssymptomen (Tab. 4.1). Dementsprechend ist auch die vorwiegende Symptomatik der Patienten den Subgruppen zuzuordnen. Daher wird Gruppe 1 im folgenden auch als "Negativsymptomatiker", Gruppe 2 als "Desorganisierte" und Gruppe 3 als "Paranoid-Halluzinatorische" bezeichnet werden. Tabelle 4.2 gibt eine Übersicht über die Zusammensetzung der Gruppen.

Tab. 4.1:

Faktorladungen der 50 Subitems von SANS und SAPS nach der Faktorenanalyse (Ladungsmatrix). Die Farbe des Symptomes spiegelt die Zuordnung zu den Faktoren wieder: Faktor 1: rot; Faktor 2: grün; Faktor 3: blau, Symptome, die nicht eindeutig einem Faktor zuzuordnen sind, erscheinen in den entsprechenden Mischfarben

| Symptom | Faktor 1 | Faktor 2 | Faktor 3 |
|--|----------|----------|----------|
| akustische Halluzinationen | 0.05 | -0.18 | 0.79 |
| kommentierende Stimmen | 0.20 | -0.10 | 0.86 |
| dialogisierende Stimmen | 0.03 | -0.05 | 0.72 |
| leibliche Halluzinationen | -0.03 | 0.19 | 0.29 |
| Geruchshalluzinationen | -0.13 | 0.03 | 0.14 |
| optische Halluzinationen | 0.03 | 0.30 | 0.10 |
| Verfolgungswahn | 0.00 | 0.11 | 0.71 |
| Eifersuchtswahn | 0.20 | 0.16 | 0.03 |
| Schuld- oder Versuendigungswahn | 0.01 | 0.17 | 0.31 |
| Groessenwahn | -0.06 | 0.30 | -0.00 |
| religioeser Wahn | -0.08 | 0.18 | 0.13 |
| koerperbezogender Wahn | 0.01 | 0.33 | -0.02 |
| Beziehungswahn | 0.11 | 0.14 | 0.54 |
| gesteuert/kontrolliert werden | 0.11 | 0.08 | 0.56 |
| Gedankenlesen durch andere | 0.10 | 0.03 | 0.77 |
| Gedankenausbreitung | 0.17 | 0.03 | 0.41 |
| Gedankeneingebung | 0.03 | 0.11 | 0.37 |
| Gedankenentzug | 0.09 | 0.20 | 0.45 |
| Kleidung und Erscheinungsbild | 0.34 | 0.44 | 0.34 |
| Soziales und Sexuelles | 0.10 | 0.50 | 0.30 |
| agressives und agitiertes Verhalten | -0.06 | 0.35 | 0.46 |
| Rezeptives/Stereotypes | 0.17 | 0.64 | -0.01 |
| Assoziationslockerung/Entgleisung | 0.07 | 0.62 | 0.36 |
| Danebenreden | 0.26 | 0.75 | 0.06 |
| Inkoheraenz | 0.28 | 0.62 | 0.37 |
| unlogisches Denken | 0.21 | 0.64 | 0.14 |
| umstaendliches Denken | 0.23 | 0.50 | -0.14 |
| Rededrang | -0.12 | 0.60 | 0.19 |
| Ablenkbarkeit | 0.21 | 0.51 | 0.31 |
| Klangassoziationen | 0.28 | 0.35 | 0.08 |
| starrer Gesichtsausdruck | 0.88 | -0.05 | 0.02 |
| verminderte Spontanbewegung | 0.83 | -0.13 | 0.10 |
| Armut der Ausdrucksbewegungen | 0.92 | -0.11 | 0.07 |
| geringer Augenkontakt | 0.66 | 0.18 | 0.05 |
| fehlende affektive Auslenkbarkeit | 0.80 | 0.09 | 0.09 |
| unangemessener Affekt | 0.08 | 0.60 | 0.08 |
| Mangel an sprachl. Ausdrucksfaehigkeit | 0.70 | 0.26 | 0.02 |
| Verarmung der Sprechweise | 0.68 | 0.30 | 0.09 |
| Verarmung des Gespraechsinhaltes | 0.70 | 0.32 | -0.22 |
| Gedankenabreissen | 0.43 | 0.24 | 0.02 |
| erhoehte Antwortlatenz | 0.56 | 0.22 | -0.03 |
| Pflege und Hygiene | 0.30 | 0.29 | 0.20 |
| Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung | 0.07 | 0.11 | 0.19 |
| koerperliche Energielosigkeit | 0.60 | -0.16 | 0.13 |
| Freizeitvergnuegungen und Aktivitaeten | 0.54 | -0.11 | 0.18 |
| sexuelles Interesse | 0.40 | 0.03 | 0.06 |
| Faehigkeit, Intimitaet und Naehel zu fuehlen | 0.53 | 0.17 | 0.24 |
| Verhaeltnis zu Verwandten und Freunden | 0.59 | 0.19 | 0.22 |
| soziale Unaufmerksamkeit | 0.48 | 0.42 | -0.01 |
| Unaufmerksamkeit waehrend der Testung | 0.38 | 0.39 | 0.04 |

Tab. 4.2:

Subgruppen der Patienten (in Klammern Standardabweichung und Median)

| Untergruppe | Anzahl Patienten | Männer | Frauen | mittleres Alter (Jahre) | mittlere Erkrankungsdauer (Jahre) |
|---------------------------------------|------------------|--------|--------|-------------------------|-----------------------------------|
| Negativsymptomatiker (Faktor 1) | 31 | 17 | 14 | 34,1 (10,5; 33) | 6,4 (7,9; 4) |
| Desorganisierte (Faktor 2) | 32 | 21 | 11 | 35,0 (10,4; 35) | 9,5 (8,2; 8) |
| Paranoid-Halluzinatorische (Faktor 3) | 27 | 15 | 12 | 36,5 (11,0; 36) | 4,4 (6,3; 2) |

4.3 Aufnahmetechnik

Für Aussagen über die makroskopische Hirnmorphologie ist die Magnetresonanztomographie die am besten geeignete und etablierte Aufnahmetechnik. Sie kann Schnittbilder in allen Raumebenen produzieren und bietet hervorragende Weichteilkontraste. Dies ist nötig, um die verschiedenen Hirngewebe und Areale differenzieren zu können. Außerdem kommt bei der MRT keine ionisierende Strahlung zum Einsatz, weshalb sie nach aktuellem Wissensstand ungefährlich und daher problemlos auch für Studienzwecke einsetzbar ist. Es wurden T1-gewichtete Aufnahmen von Patienten und Kontrollen angefertigt. Dazu wurde ein 1.5 T Philips Gyroscan ACS II System mit folgenden Parametern verwendet: T_R (Relaxationszeit): 13 ms, T_E (Echozeit): 5 ms, α (Auslenkungswinkel): 25 °. Es ergaben sich pro Patient 256 sagittale Schnittbilder von 1 mm Dicke ohne Zwischenräume, sodass das field-of-view 256 mm betrug. Die Datenmatrix hatte damit eine Größe von 256^3 und jedes Voxel entsprach einem Volumen von 1 mm^3 .

4.4 Bildverarbeitung

4.4.1 Verfahren

Für die volumetrische Analyse von MRT-Gehirnaufnahmen gibt es mehrere etablierte Methoden. Die klassische Methode basiert auf manueller oder halbautomatischer (PC-gestützter) Konturierung der interessierenden Regionen (sogenannte Regions of Interest, ROI), die im Vorfeld definiert worden sind. Anhand der Konturierung erfolgt dann die Vermessung des Areales.

Eine neuere Methode stellt die voxel-basierte Morphometrie dar (VBM, Ashburner und Friston 2000). Mit dieser Methode können Bilder von Gehirnen für jedes Voxel (Bildpunkt im dreidimensionalen Raum) separat analysiert werden. Dabei werden die MRT-Aufnahmen zunächst räumlich einem Standardraum angepasst, um dann zu analysieren, wie

groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass in einem Voxel ein bestimmter Gewebstyp, graue oder weiße Substanz oder Liquorraum, vorliegt. Mit diesen Wahrscheinlichkeiten, die als Gewebsdichte oder Volumen interpretiert werden, können statistische Vergleiche durchgeführt werden. Man geht dabei von der Annahme aus, dass aufgrund der vorhergehenden räumlichen Anpassungsverfahren ein bestimmtes Voxel in jedem Gehirn der selben anatomischen Struktur angehört. Dadurch können nun Aussagen bezüglich morphologischer Unterschiede zwischen Populationen gemacht werden. Die voxel-basierte Morphometrie bietet gegenüber der konventionellen Volumetrie den Vorteil, dass die Auswertung das gesamte Gehirn einbezieht, also nicht auf festgelegte Regionen beschränkt ist und außerdem durch automatische PC-Analyse die Verarbeitung von großen Datenmengen und damit hoher Stichprobenzahlen erlaubt. Ein weiterer wichtiger Vorteil liegt in der Anwenderunabhängigkeit und der damit verbundenen geringen Fehleranfälligkeit. Ziel dieser Arbeit ist es, Differenzen in der Hirnmorphologie zwischen Subgruppen schizophrener Patienten zu untersuchen, um die Heterogenität morphometrischer Studienergebnisse aufzuklären. Dazu ist es nötig nach Differenzen im gesamten Gehirn zu suchen, ohne im Vorfeld Hypothesen über betroffene Regionen aufzustellen. Dadurch können auch Veränderungen erfasst werden, die bisher unbekannt sind bzw. die in formulierten Hypothesen nicht eingeschlossen waren. Andererseits sollte das Ergebnis von möglichst wenigen weiteren Faktoren beeinflusst werden. Angesichts dieser Bedingungen wurde die voxel-basierte Morphometrie als am besten geeignete Methode gewählt. Angewendet wurde die VBM mit dem Programm SPM 2 (Statistical Parametric Mapping). SPM ist unter dem Betriebssystem Linux installiert und funktioniert eingebunden in das Mathematikprogramm MATLAB.

4.4.2 Bildverarbeitungsschritte

Bevor der Verarbeitungsalgorithmus genauer beschrieben wird, soll zunächst auf die einzelnen Schritte eingegangen werden:

- Räumliche Normalisierung:

Normalisierung ist ein räumliches Anpassungsverfahren, das die Bilder in einem standardisierten Koordinatensystem anordnet, so dass ein Vergleichen und gemeinsames Analysieren ermöglicht wird. Das etablierte Standardsystem ist der sogenannte Talairach-Raum, der als Koordinatenursprung die Commissura anterior und zur Ausrichtung des Koordinatensystems die Verbindungslinie zwischen Commissura anterior und posterior

verwendet. Mittels dieser Koordinaten können dann anatomische Regionen im Gehirn genau lokalisiert und in Millimetern angegeben werden (Talairach und Tournoux 1988).

Es wurde sowohl ein linearer (affiner), als auch ein nicht-linearer Algorithmus durchgeführt. Linear bedeutet, dass alle Korrekturen auf das gesamte Hirn angewendet werden. Dies gilt für die Anpassung mittels Verschiebung, Skalierung, Rotation und Scherung. Der nicht-lineare Algorithmus bewirkt dagegen eine lokale Anpassung durch regionale Deformation, er kann also Feinunterschiede beispielsweise der Hirnform, aber auch Größenunterschiede einzelner anatomischer Regionen reduzieren. Diese regionale Normalisierung wurde nur mit einer geringen Auflösung durchgeführt, da bei sehr genauer Angleichung die Unterschiede zwischen den Gehirnbildern, die ja Gegenstand der Untersuchung sind, ebenfalls minimiert würden. Es wurde ein intensitätsbasiertes Verfahren gewählt, das die Bildwerte (Signalintensitäten) in jedem Voxel verwendet, um die Anpassung der Gehirne zu erreichen.

- Segmentierung

Die Aufnahmen werden in Einzelbilder für graue Substanz, weiße Substanz und Liquorraum (CSF) umgewandelt. Hierfür gibt es verschiedene Algorithmen. Es wurde das Gaussian-Mixture-Model (Ashburner und Friston 1997) verwendet, bei dem sowohl die Bildhelligkeiten über eine Grauwertanalyse verwendet werden, als auch bekannte Informationen über die Gewebsverteilung mittels eines Referenzbildes (Template). Beide Informationen werden über einen Bayes-Schätzer verknüpft. Es resultiert dabei ein Bild, das über seine Helligkeitswerte die Wahrscheinlichkeiten angibt, mit der in einem Bildpunkt der entsprechende Gewebstyp vorliegt. Diese Wahrscheinlichkeiten werden auch als Gewebskonzentration oder Gewebsdichte interpretiert und für Aussagen über Volumenverteilungen verwendet.

- Extraktion:

In diesem Schritt werden alle Voxel entfernt, die nicht Hirnsubstanz entsprechen, z. B. Schädelknochen, Kopfhaut oder venöse Sinus.

- Smoothing:

Smoothing bedeutet Glätten, d. h. mittels Anwendung eines Filters werden Sprünge in der Intensität des Bildes durch kontinuierliche Übergänge ersetzt. Jedes Voxel wird an die Intensität der benachbarten Voxel angeglichen. Dadurch wird das Signal im Verhältnis zum Hintergrundrauschen verbessert. Es wurde ein Gauß-Filter verwendet (full width at half maximum, FWHM = 12 mm).

4.4.3 Algorithmus

Bei dem VBM-Standardprotokoll nach Ashburner und Friston erfolgt zunächst die räumliche Normalisierung mit Hilfe eines Referenzgehirnes, das durch Mittelung aller Bilder der zu untersuchenden Gruppe entstanden ist. Danach erfolgen die Schritte Segmentierung, Smoothing und die statistische Auswertung (Ashburner und Friston 2000).

Im optimierten Protokoll nach Good (Abb. 4.1) versucht man eine genauere Normalisierung zu erreichen. Dazu werden die Bilder zunächst segmentiert, d. h. in gewebspezifische Einzelbilder für graue Substanz, weiße Substanz und CSF umgewandelt. Danach erfolgt die Anpassung an ein Referenzgehirn (Normalisierung), welches ebenfalls populationsspezifisch erzeugt wurde (gemittelte Werte aus Segmentierung, Normalisierung und Smoothing aller Bilder). Über diese Anpassung der Grau/Weiß/CSF-Bilder an das entsprechende Referenzgehirn erhält man die Parameter, die nun auf die Original-T1-Bilder zur Normalisierung angewendet werden. Dieses Normalisierungsverfahren ist um einiges genauer als die herkömmliche Anpassung, da die Parameter gewebspezifisch und populationsspezifisch ermittelt wurden. Auch die nun folgende Segmentierung und Extraktion ist genauer möglich. Nach dem Smoothing erfolgt die statistische Auswertung der Bilder (Good et al. 2001).

Es wurde das optimierte Protokoll angewendet, jedoch erfolgte die nachfolgende Analyse nur für die graue Substanz, da die voxel-basierte Morphometrie basierend auf der MRT nicht die beste Methodik für die weiße Substanz darstellt. Dieses Gewebe liefert bei der Magnetresonanztomographie nur unzureichende Helligkeitskontraste, daher sind andere Verfahren, z. B. basierend auf Diffusion Tensor Imaging, besser geeignet.

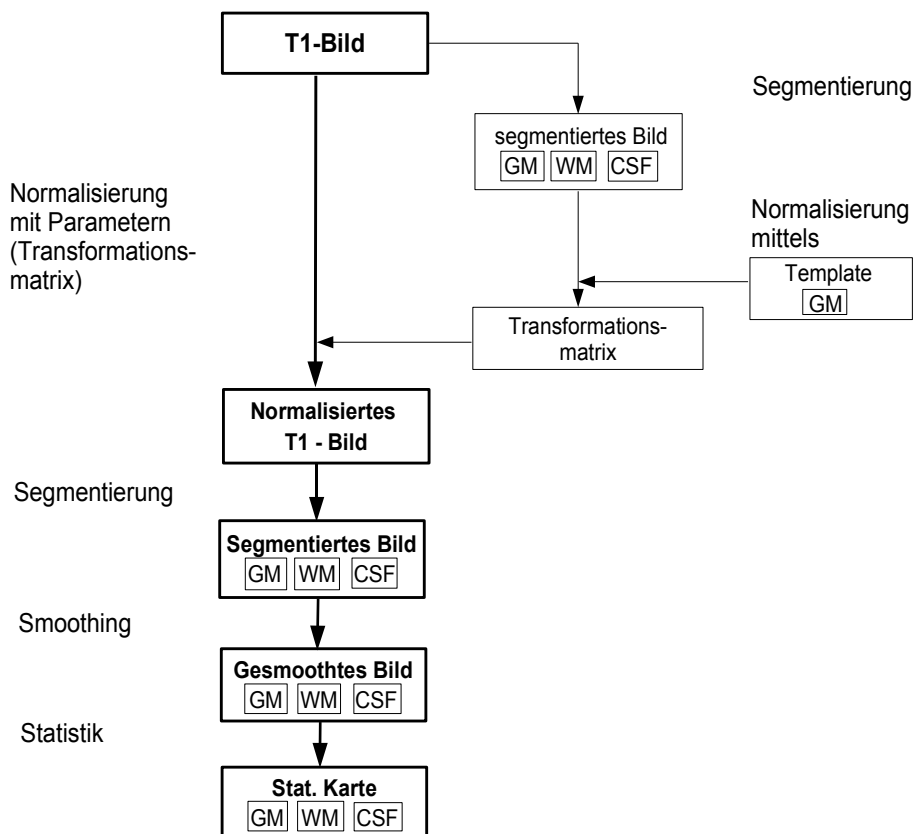


Abb. 4.1:
Flusschema zur Bildverarbeitung
GM: graue Substanz
WM: weiße Substanz
CSF: Liquorraum

4.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte ebenfalls mit dem Programm SPM2. Als Ergebnis der Vorverarbeitung lagen räumlich gleich orientierte (normalisierte) und intensitäts-geglättete Bilder vor, die über den Helligkeitswert in jedem Voxel die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein bzw. die Dichte von grauer Substanz angaben.

Nun wurden für jedes Voxel im Gehirn mit Hilfe eines Allgemeinen Linearen Modelles Vergleiche zwischen den zu untersuchenden Gruppen durchgeführt, da man in dieses Modell verschiedenste Fragestellungen integrieren kann. Es resultiert daraus eine statistische Karte des Gehirns, die für jeden Punkt angibt, auf welchem Signifikanzniveau (p-Wert) die aufgestellte Hypothese bestätigt oder widerlegt wird. Es wurde eine t-Statistik durchgeführt, um eine Aussage über signifikante Volumendifferenzen zwischen Gesunden und Schizophrenen zu erhalten. Zunächst erfolgt der Vergleich für die gesamten Populationen

von Patienten und Kontrollen und danach für die drei Untergruppen der schizophrenen Patienten im Vergleich mit den Kontrollen.

Die statistischen Tests wurden auf jedes Voxel angewendet. Bei dieser hohen Zahl an Testungen (mehrere Zehn – bis Einhunderttausend) muss eine Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt werden, da sonst die absolute Zahl der falsch positiven Tests (Fehler 1. Art) zu hoch werden würde. Ziel ist es dabei die p-Werte so zu korrigieren, dass eine Typ-I-Fehlerrate unter der vorgegebenen Gesamt-Irrtumswahrscheinlichkeit α erreicht wird. Bei der klassischen Methode, der Bonferroni-Korrektur, wird die ursprüngliche Irrtumswahrscheinlichkeit α durch die Anzahl der Vergleiche k geteilt. Somit ist die Zahl falsch signifikanter Ergebnisse durch α begrenzt. Diese Methode der Korrektur ist am besten geeignet für unabhängige Daten (z. B. Zufallsfelder). Beim voxelweisen Vergleich jedoch gibt es Abhängigkeiten, da benachbarte Voxel in ihren Grauwerte, bedingt durch das Smoothing, nicht unabhängig voneinander sind. Daher muss nicht so stark korrigiert werden. Es wurde die Korrektur mittels False Discovery Rate (FDR) (Benjamini und Hochberg 1995) verwendet. Diese Methode ist noch relativ neu, jedoch bei der Auswertung von abhängigen hochdimensionalen Daten, z. B. von Microarrays oder funktionellen Bilddaten etabliert. Außerdem wurde ein ebenso korrigierter Schwellwert für die Clustergröße berechnet, der 898 Voxel pro Cluster beträgt.

4.6 Auswertung

Die Zuordnung der Areale mit signifikanten Befunden zu anatomischen Regionen wurde unterstützt durch ein automatisches Verfahren (AAL, automatic anatomic labeling), das als Erweiterung in SPM integriert wurde. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der automatischen Zuordnung manuell verglichen.

5. Ergebnisse

Als Ergebnis der Analysen entstanden statistische Karten des Gehirnes, die Volumendifferenzen zwischen den Gruppen für jedes einzelne Voxel darstellen. Es wurden Schwellenwerte für die Überschreitungswahrscheinlichkeit der Differenz ($p = 0,01$; korrigiert für multiple Vergleiche) und für die Mindestanzahl der zusammenhängenden signifikanten Voxel (Clustergröße $k = 898$ Voxel) festgelegt. Es wurde dabei sowohl auf ein Volumendefizit der Patienten gegenüber den Kontrollen getestet, als auch auf den gegenteiligen Fall (Defizit der Kontrollen gegenüber Patienten). Die letztere Analyse zeigte jedoch keine signifikanten Ergebnisse, daher werden im folgenden diejenigen Regionen beschrieben, in denen Patienten ein kleineres Volumen im Vergleich zu den Kontrollen zeigten.

5.1 Gesamtgruppe der Patienten

Es fanden sich 8 Cluster im Vergleich der Gesamtgruppe der Patienten gegen die Kontrollgruppe (Abb. 5.1 und 5.2, Tab. 5.1). Es zeigte sich beidseitig ein sehr großes Areal im vorderen Bereich des Gehirnes, das folgende anatomische Regionen umfasst: Frontallappen, Gyrus cinguli, Temporallappen und Insel (innerhalb der das Maximum des Areales liegt). Frontal umfasst der Cluster den Gyrus frontalis medius in seinem gesamten Verlauf, den Gyrus frontalis inferior (v. a. orbitale Anteile), linksseitig auch Teile des Gyrus praecentralis und die Medialflächen der Hemisphären (Gyrus frontalis medialis, Gyrus rectus). Dort geht das Areal auf den Gyrus cinguli über. Im Temporallappen weisen der Gyrus temporalis superior, inklusive Heschl-Gyrus (Gyrus temporalis transversus) und Planum temporale, der Temporalpol und ein Teil der Basalfläche (Gyrus temporalis inferior, rechts ein eigener Cluster) Volumendifferenzen auf. Mediale Anteile des Temporallappens (Hippocampus, Amygdala, Gyrus parahippocampalis) sind ebenfalls mit dargestellt. Außerdem ist ein Areal mit diesem Cluster verbunden, das die medialen Anteile von Thalamus und Nucleus caudatus (Caput) erfasst.

Im Bereich des Okzipitallappens sind links zwei und rechts ein Cluster zu sehen, die sich im Bereich der Gyri linguales und fusiformes (Gyrus occipitotemporalis medialis) befinden. Auf der rechten Seite wird der hintere Teil des Hippocampus einbezogen. Das Cerebellum zeigt beidseits auf der Basalfläche der Kleinhirnhemisphären signifikante Differenzen.

5.2 Subgruppe der Negativsymptomatiker (Gruppe 1)

Bei den Negativsymptomatikern ergaben sich 11 Cluster, die ein Volumendefizit gegenüber den Kontrollen anzeigten (Abb. 5.3, Tab. 5.2). Zwei große Cluster stellen jeweils rechts und links den Frontallappen, die Insel, sowie die vordere Hälfte des Gyrus temporalis superior dar, wobei die rechte Seite stärker als die linke betroffen ist. Frontal umfasste das Areal beidseits den Gyrus frontalis medius und die Pars triangularis und opercularis des Gyrus frontalis inferior, außerdem Anteile des rechten Gyrus frontalis superior und des linken Gyrus praecentralis.

Ein weiterer Cluster umfasst die Medialflächen des Frontallappens (Gyrus frontalis medialis und Gyrus rectus) und den vorderen Gyrus cinguli beidseits, welcher durch zwei andere Cluster auch in seinem mittleren und hinteren Anteil dargestellt wird. Im medialen Temporallappen fanden sich auf der rechten Seite Differenzen im Bereich des hinteren Hippocampus und Gyrus parahippocampalis. Der Thalamus kam im medialen Bereich rechts, zu einem kleinen Anteil auch links zur Darstellung, der Nucleus caudatus stellte sich ähnlich im medialen Caput, rechts mehr als links, dar. Zwei weitere Cluster befanden sich im Occipitallappen. Auf der rechten Seite im Gyrus lingualis und occipitotemporalis (Gyrus fusiformis) und auf der Medialfläche im Bereich des Grenzgebietes zwischen Cuneus, Praecuneus und Calcarinus. Im Cerebellum fand sich ein kleiner Bereich mit Volumendifferenzen rechtsseitig lateral im Lobus posterior.

5.3 Subgruppe der Desorganisierten (Gruppe 2)

Die Gruppe der Desorganisierten wies nur geringe Volumendefizite auf. Es fanden sich lediglich drei Cluster (Abb. 5.4, Tab. 5.3), die überwiegend den auffälligsten Befunden der anderen Subgruppen entsprachen. Der Inselbereich, sowie der Frontallappen waren beidseits, aber jeweils rechts mehr als links, betroffen. Dabei waren rechts nur die orbitalen Anteile des Gyrus frontalis inferior und medius, sowie links die Pars triangularis und opercularis des Gyrus frontalis inferior, und nur zu sehr geringem Anteil auch der orbitale Abschnitt desselben verändert. Außerdem wies der Gyrus rectus in beiden Hemisphären Volumendefizite auf. Die Cluster im Bereich der Insel stellten ebenfalls die Amygdala beidseits dar.

5.4 Subgruppe Paranoid-Halluzinatorische (Gruppe 3)

In dieser Gruppe zeigten 7 Cluster ein Volumendefizit (Abb. 5.5, Tab 5.4). Ebenso wie bei den anderen Gruppen war beidseits ein großer Cluster vorhanden, der sich auf die Insel

und den Gyrus frontalis inferior, v. a. auf dessen orbitale Anteile, erstreckte. Auch der Gyrus temporalis superior mit dem Heschl-Gyrus und dem Planum temporale sowie der Temporalpol waren einbezogen, wobei die linke Seite stärker als die rechte betroffen war. Im Frontallappen fanden sich zusätzlich beidseits ein Cluster im Bereich des Gyrus frontalis medius, sowie ein Cluster an der Medialfläche (Gyrus frontalis medialis, Gyrus rectus), der sich ebenfalls auf den Gyrus cinguli erstreckte. Auch im mittleren Anteil des Gyrus cinguli befand sich rechtsbetont ein weiterer kleinerer Cluster. Im Temporallappen war auf der linken Seite zusätzlich noch ein kleinerer Cluster dorsal im Gyrus temporalis medius zu sehen.

5.5 Vergleich der einzelnen Patientensubgruppen

Im Vergleich der Ergebnisse der Subgruppen untereinander (Abb. 5.6, Tab. 5.5) zeigte sich, dass verschiedene Muster für die Volumendefizite vorliegen. Die Negativsymptomatiker (Gruppe 1) weisen die ausgedehntesten Veränderungen im Vergleich zu den Kontrollen auf, wogegen in der Gruppe der Desorganisierten (Gruppe 2) nur spärliche Unterschiede nachweisbar waren. In allen Gruppen darstellbar waren beidseits die Inselregion, sowie der Gyrus rectus und zumindest Anteile des Gyrus frontalis inferior.

Die Volumendefizite im Bereich des Frontallappens und der Insel waren bei den Paranoid-Halluzinatorischen und den Negativsymptomatikern links mehr als rechts ausgeprägt. Die Paranoid-Halluzinatorischen zeigten im Frontallappen Veränderungen v. a. frontobasal (Gyrus rectus und Gyri orbitales), während diese bei den Negativsymptomatikern eher nach dorsolateral (Gyrus frontalis medius, rechts Gyrus frontalis superior, links Gyrus praecentralis) ausgedehnt waren und die Orbitalfläche des Frontallappens nur medial im Bereich der Gyri recti betroffen war. Die Medialfläche der Hemisphären (Gyrus frontalis medialis, Gyrus rectus, Gyrus cinguli) zeigte bei beiden Gruppen Volumendifferenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe, dabei zeigten die Paranoid-Halluzinatorischen im anterioren Bereich stärkere Defizite, die Negativsymptomatiker dagegen eine größere Ausdehnung nach posterior. Die Gruppe der Desorganisierten wies medial nur basal im Gyrus rectus Veränderungen auf.

Im Temporallappen waren sowohl bei Gruppe 1 als auch bei Gruppe 3 Volumendefizite festzustellen. Bei den Paranoid-Halluzinatorischen war dieser Effekt jedoch ausgeprägter und auf den gesamten Gyrus temporalis superior und den Temporalpol bezogen, während er bei den Negativsymptomatikern schwächer und nur auf den vorderen Anteil des Gyrus

temporalis superior begrenzt war. Die Gruppe der Desorganisierten zeigt in dieser Region keine Volumendifferenzen.

Einige Regionen zeigten nur bei der Gruppe der Negativsymptomatiker einen Volumeneffekt: Thalamus, Nucleus caudatus, zwei kleinere Cluster im Occipitallappen, ein Cluster im linken Cerebellum, dorsaler Hippocampus und Gyrus parahippocampalis rechts, Gyrus frontalis superior rechts, Gyrus praecentralis links. Die Amygdala war nur bei der Gruppe der Desorganisierten einbezogen.

5.6 Abbildungen und Tabellen

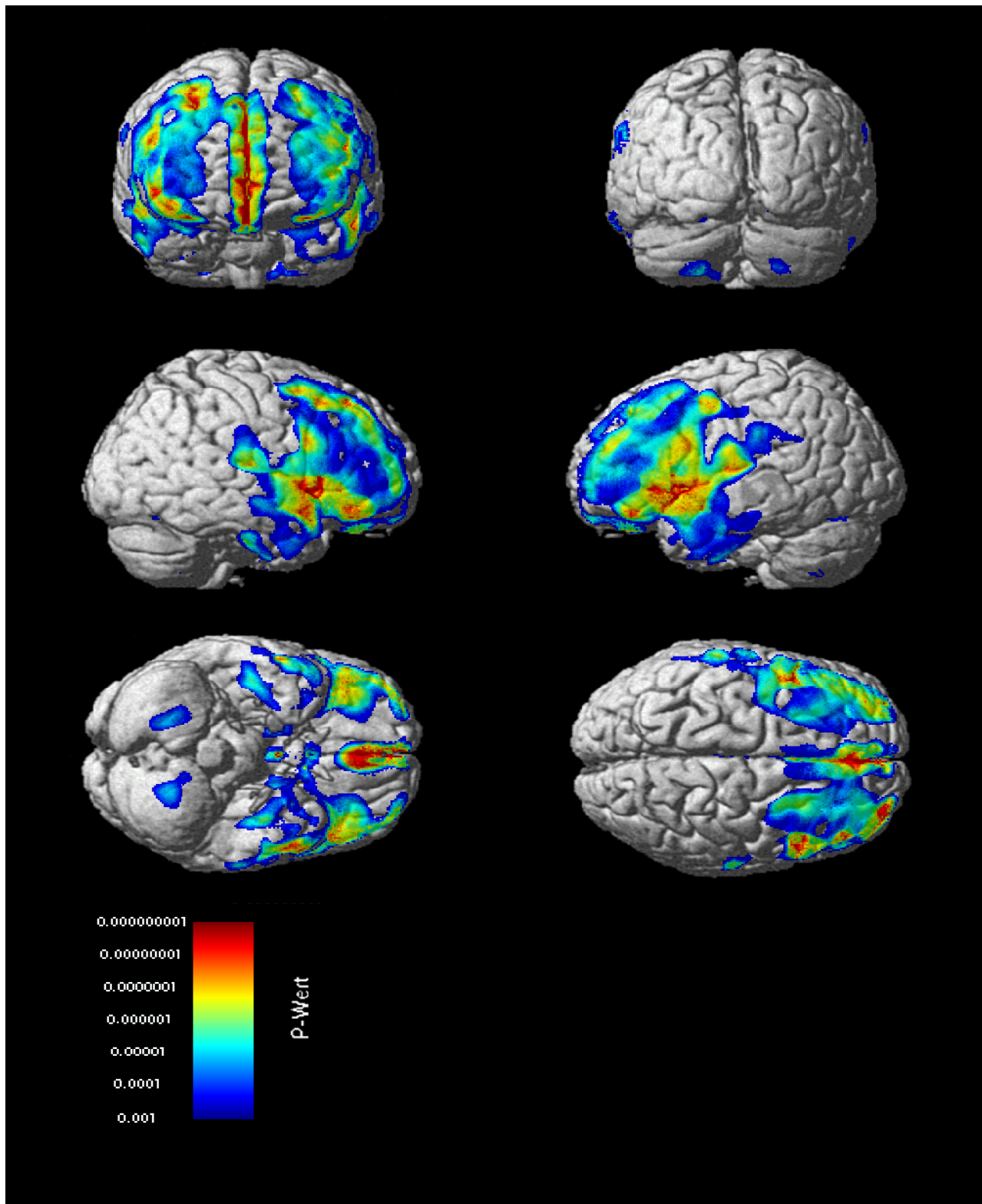


Abb. 5.1:
Volumendefizite der Gesamtgruppe der schizophrenen Patienten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe für graue Substanz in Oberflächenansicht, die Farbdarstellung ist durch p-Wert und Nähe zur Hirnoberfläche definiert, die beiden sehr großen Cluster beidseitig im Frontal- und Temporalbereich sind gut zu erkennen, genauere Beschreibung siehe Tab. 5.1, Cluster 1 und 3

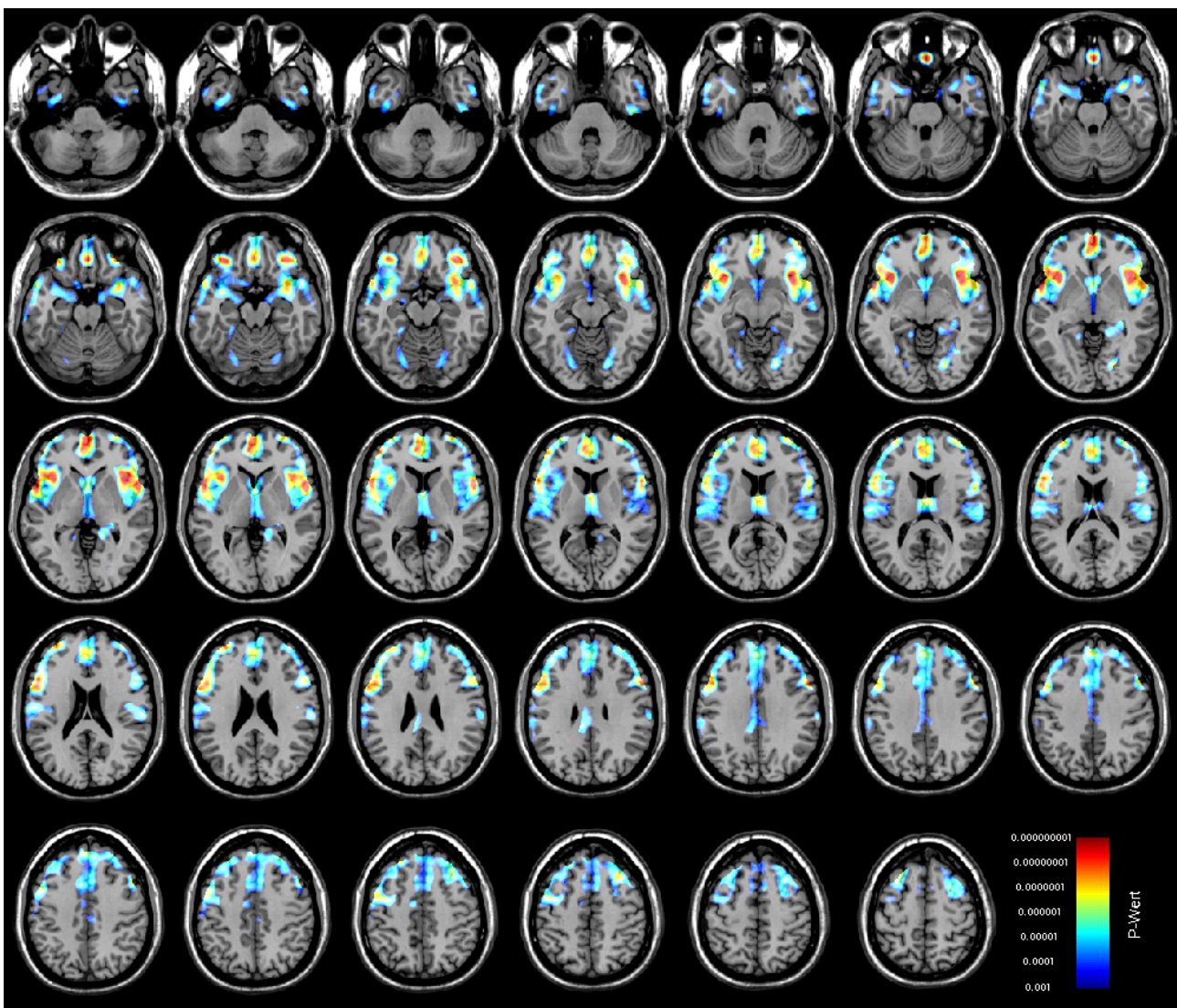


Abb. 5.2:
Volumendefizite der Gesamtgruppe der schizophrenen Patienten gegenüber Gesunden für graue Substanz in axialen Schnitten, die Farbe spiegelt das Signifikanzniveau des Effektes wider, genaue Regionen siehe Tab 5.1

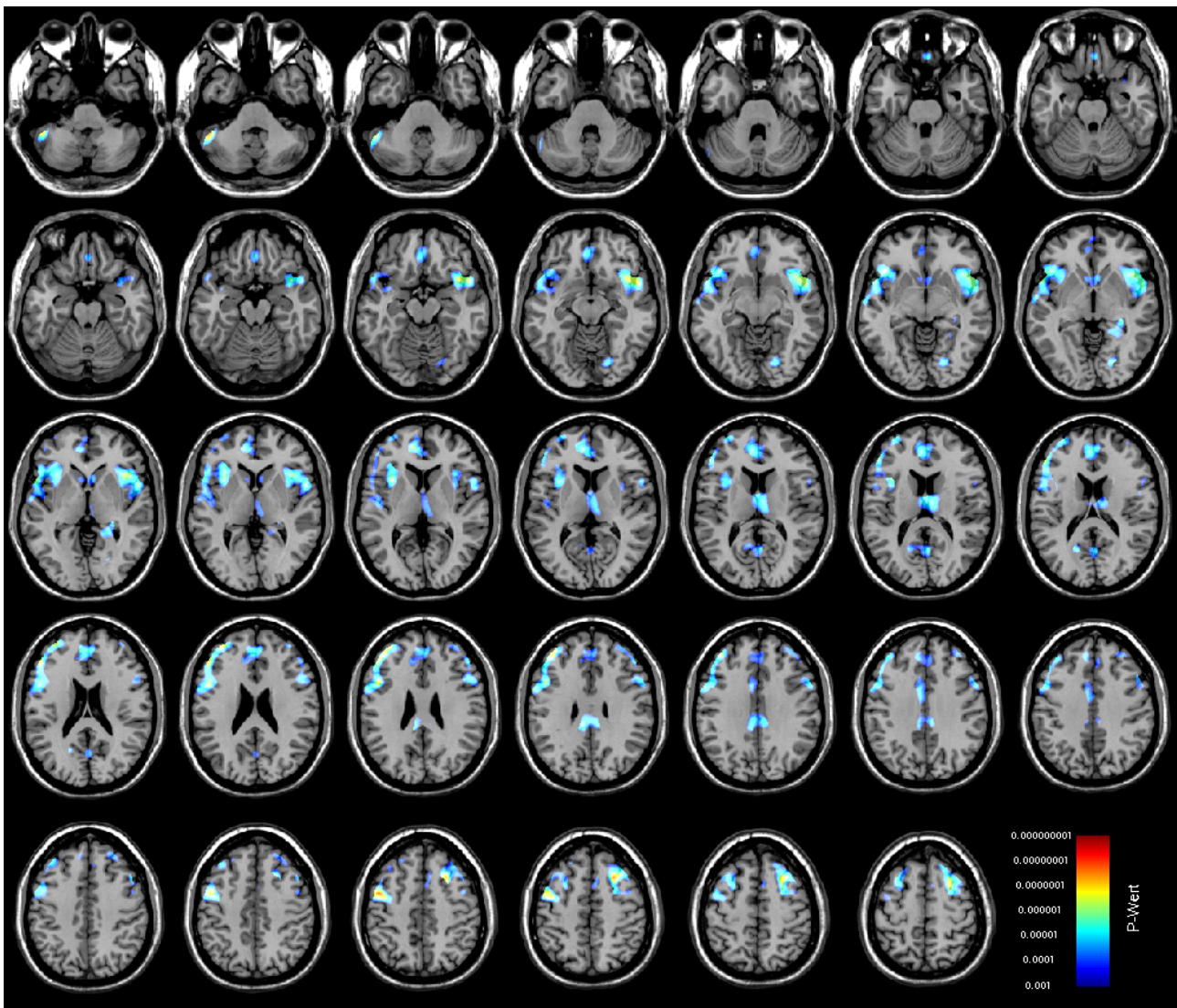


Abb. 5.3:
Volumendefizite von Patienten der Gruppe 1 (Negativsymptomatiker) gegenüber Gesunden für graue Substanz in axialen Schnitten, die Farbe spiegelt das Signifikanzniveau des Effektes wider, genaue Regionen siehe Tab. 5.2

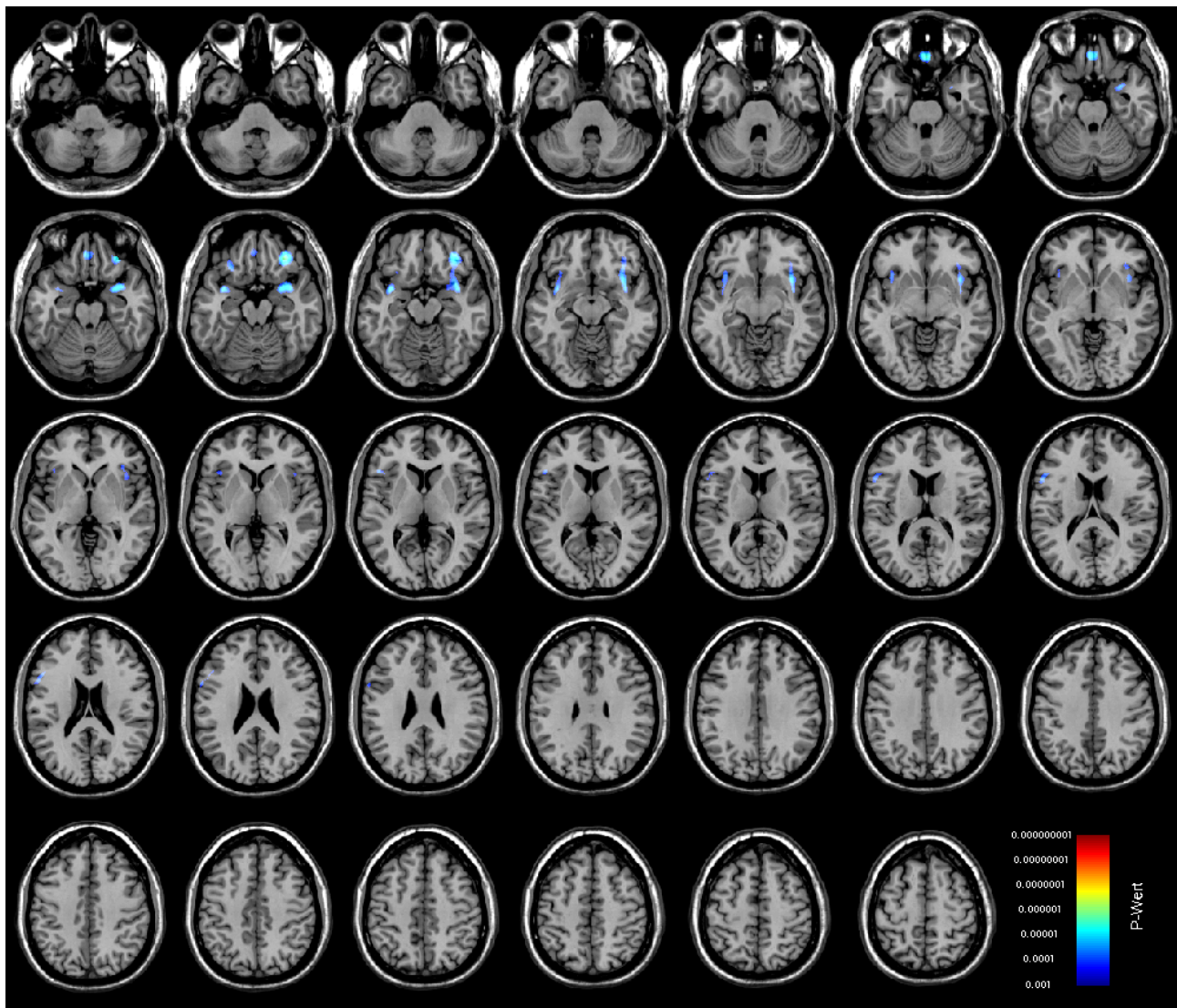


Abb. 5.4:
Volumendefizite von Patienten der Gruppe 2 (Desorganisierte) gegenüber Gesunden für graue Substanz in axialen Schnitten, die Farbe spiegelt das Signifikanzniveau des Effektes wider, genaue Regionen siehe Tab. 5.3

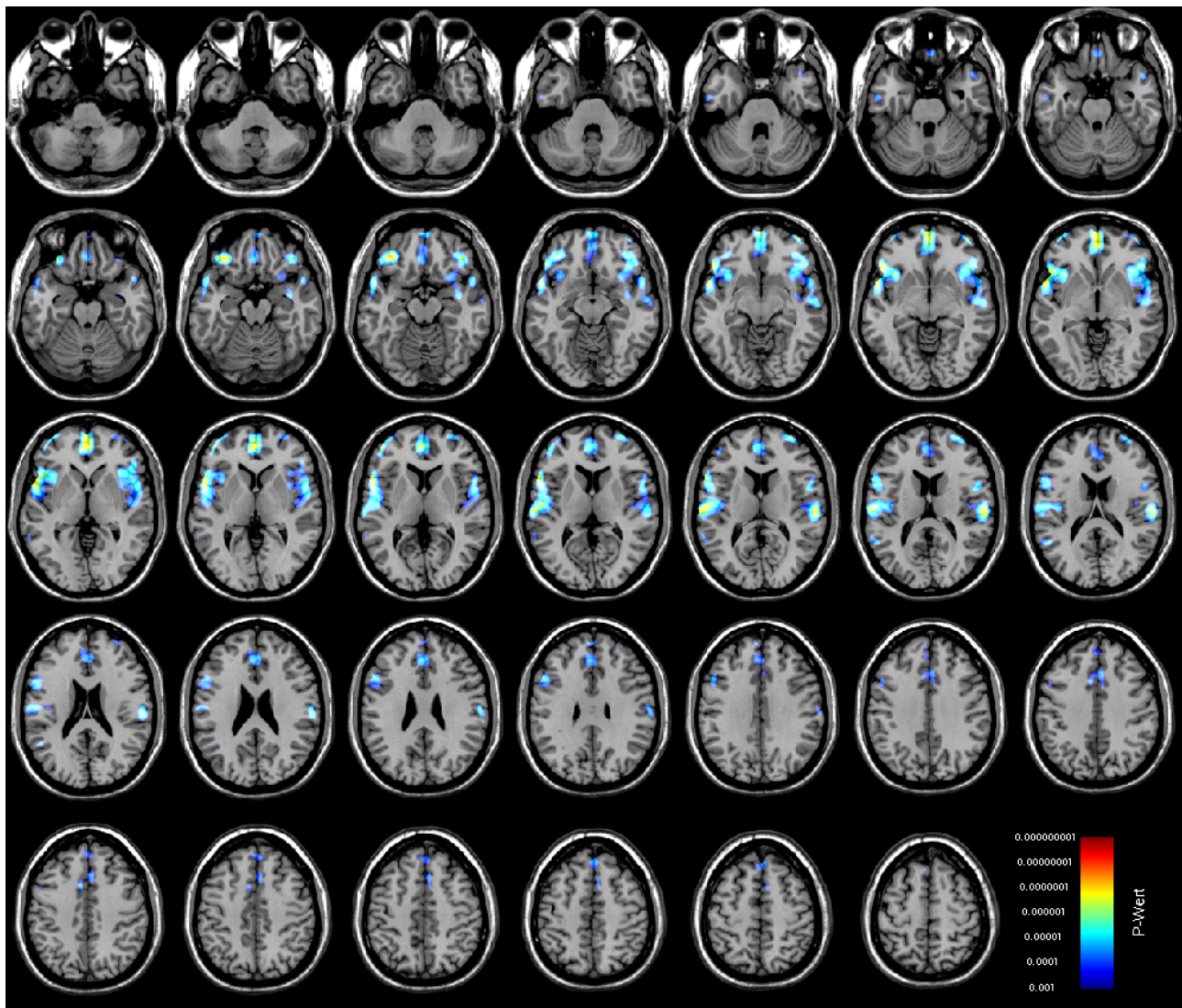


Abb. 5.5:
Volumendefizite von Patienten der Gruppe 3 (Paranoid-Halluzinatorische) gegenüber Gesunden für graue Substanz in axialen Schnitten, die Farbe spiegelt das Signifikanzniveau des Effektes wider, genaue Regionen siehe Tab. 5.4

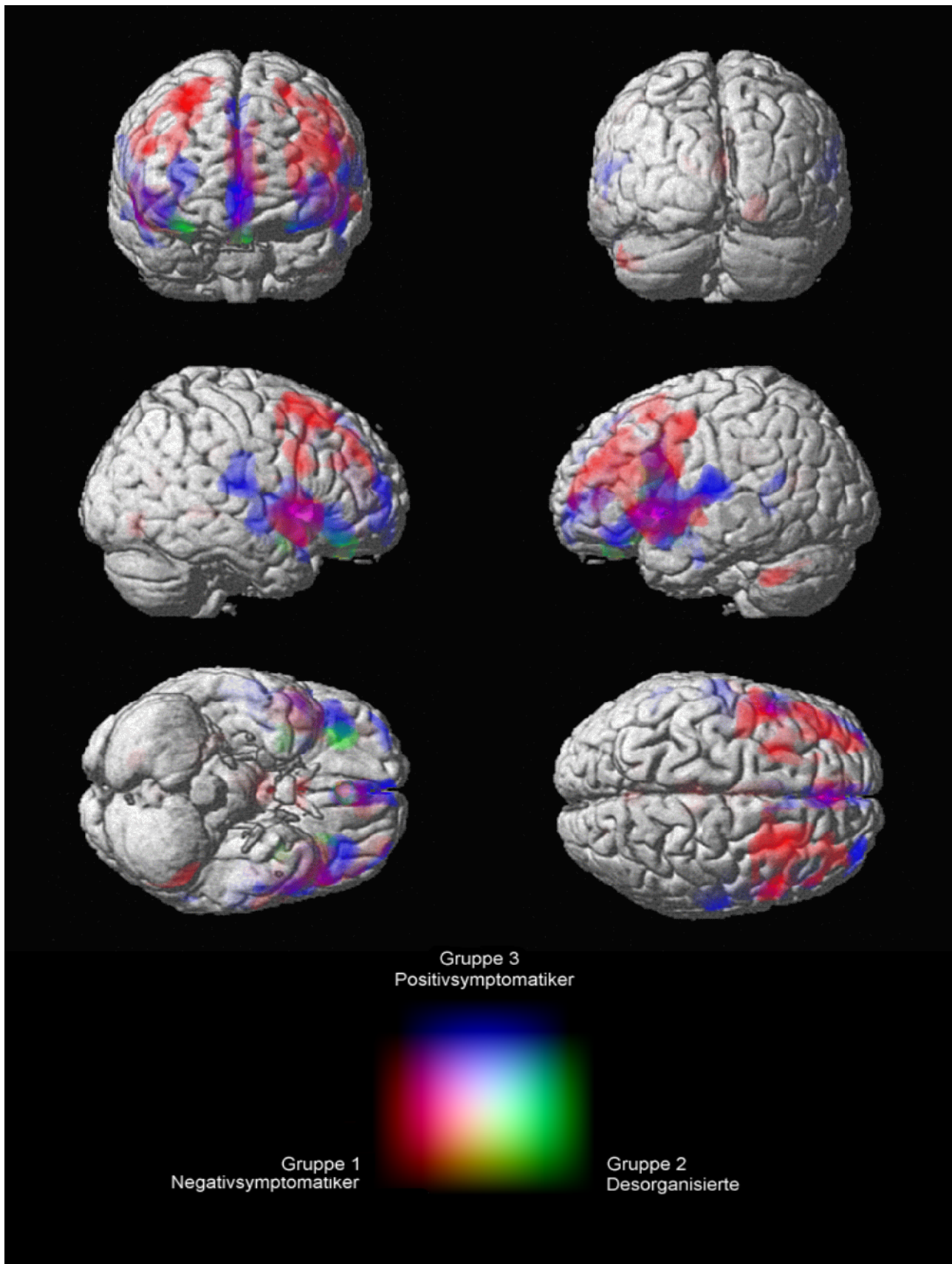


Abb. 5.6:
Vergleich der negativen Volumeneffekte für graue Substanz der drei Subgruppen in Oberflächenansicht, die Farben entsprechen der Gruppenzugehörigkeit, regionale Überlappung wird durch Farb Mischung dargestellt, genaue Regionen siehe Tab. 5.5

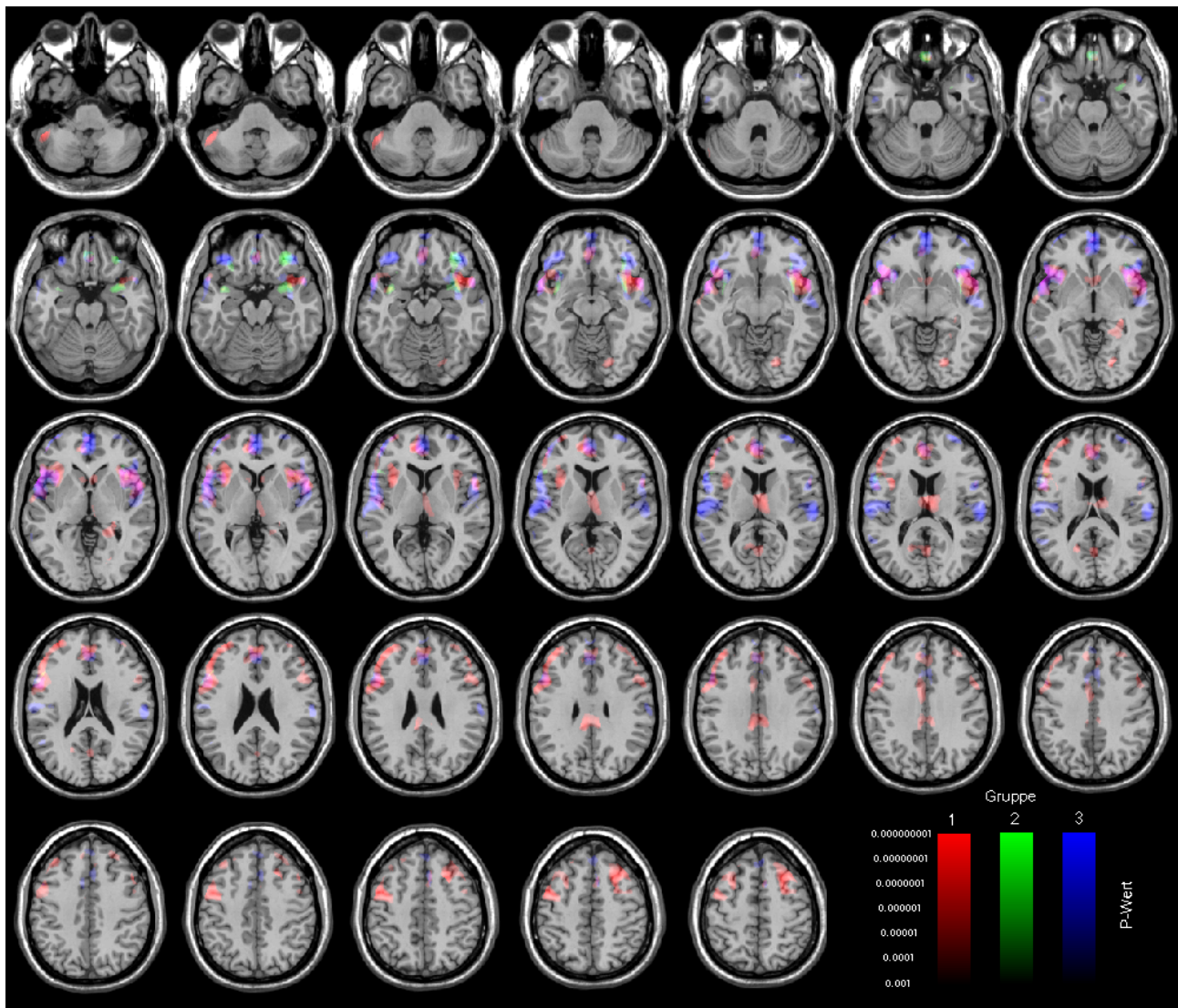


Abb. 5.7:
Volumendefizite für die drei Subgruppen der Patienten in axialen Schnitten, die Farben kodieren die Gruppenzugehörigkeit und das Signifikanzniveau des Effektes, genaue Regionen siehe Tab. 5.5

Tab. 5.1:

Regionen, in denen Volumendifferenzen zwischen den Patienten (Gesamtgruppe) und Kontrollen vorlagen, nach Clustern geordnet, Koordinaten des Talairach-Koordinaten-system (Talairach und Tournoux 1988)

| Koordinaten Clustermaximum | | | | Regionen | | |
|-------------------------------|-----|-----|-----|-------------------------|---|-------|
| Nr. | X | Y | Z | | | Seite |
| 1 | 36 | 18 | -10 | Frontallappen | Gyrus frontalis medius | R |
| | | | | | Gyrus frontalis inferior | R |
| | | | | | Gyrus frontalis medialis | R+L |
| | | | | | Gyrus rectus | R+L |
| | | | | Insel | | R |
| | | | | Gyrus cinguli | | R+L |
| | | | | Temporallappen | Gyrus temporalis superior | R |
| | | | | | Temporalpol | R |
| | | | | | Gyrus temporalis medius (vorderer Anteil) | R |
| | | | | | Gyrus temporalis inferior (vorderer Anteil) | R |
| | | | | medialer Temporallappen | Gyrus parahippocampalis (vorderer Anteil) | R |
| | | | | | Hippocampus | R |
| | | | | | Amygdala | R |
| 2 | 46 | -19 | -33 | Temporallappen | Gyrus temporalis inferior (basal) | R |
| 3 | -56 | 11 | -2 | Frontallappen | Gyrus frontalis medius | L |
| | | | | | Gyrus frontalis inferior | L |
| | | | | | Gyrus praecentralis | L |
| | | | | Insel | | L |
| | | | | Temporallappen | Gyrus temporalis superior | L |
| | | | | | Temporalpol | L |
| | | | | | Gyrus temporalis medius (vorderer Anteil) | L |
| | | | | | Gyrus temporalis inferior (vorderer Anteil) | L |
| | | | | medialer Temporallappen | Gyrus parahippocampalis (vorderer Anteil) | L |
| | | | | | Hippocampus | L |
| | | | | | Amygdala | L |

| Koordinaten Clustermaximum | | | | Regionen | | |
|-------------------------------|-----|-----|-----|--------------------------------|---|-----|
| | | | | Thalamus | medial | R+L |
| | | | | Basalganglien | Caput nuclei caudati (medial) | R+L |
| 4 | 22 | -76 | -5 | medialer Temporallappen | Hippocampus posterior | R |
| | | | | Occipitallappen | Gyrus lingualis | R |
| | | | | | Gyrus occipitotemporalis (Gyrus fusiformis) | R |
| 5 | -21 | -72 | -15 | Occipitallappen | Gyrus lingualis | L |
| 6 | -14 | -45 | -4 | Occipitallappen | Gyrus lingualis | L |
| | | | | | Gyrus occipitotemporalis (Gyrus fusiformis) | L |
| 7 | 26 | -56 | -49 | Cerebellum | Lobus posterior (basal) | R |
| 8 | -21 | -62 | -49 | Cerebellum | Lobus posterior (basal) | L |

Tab. 5.2:
Regionen mit Volumenverminderung der Patienten der Gruppe 1 (Negativsymptomatiker)
gegenüber den Kontrollen

| Koordinaten Clustermaximum | | | | Regionen | | |
|-------------------------------|-----|-----|-----|-------------------------|--|-------|
| Nr. | X | Y | Z | | | Seite |
| 1 | -44 | 0 | 49 | Frontallappen | Gyrus frontalis medius | L |
| | | | | | Gyrus frontalis inferior | L |
| | | | | | Gyrus praecentralis | L |
| | | | | Insel | | L |
| | | | | Temporallappen | Gyrus temporalis superior (vorderer Anteil) | L |
| 2 | 27 | 18 | 50 | Frontallappen | Gyrus frontalis medius | R |
| | | | | | Gyrus frontalis inferior | R |
| | | | | | Gyrus frontalis superior | R |
| | | | | Insel | | R |
| | | | | Temporallappen | Gyrus temporalis superior (vorderer Anteil) | R |
| 3 | -9 | 48 | 5 | Frontallappen | Gyrus frontalis medialis | R+L |
| | | | | | Gyrus rectus | R+L |
| | | | | Gyrus cinguli | anteriorer Anteil | R+L |
| 4 | -3 | -2 | 37 | Gyrus cinguli | mittlerer Anteil | R+L |
| 5 | -6 | -32 | 31 | Gyrus cinguli | posteriorer Anteil | R+L |
| 6 | 30 | -33 | -2 | medialer Temporallappen | Hippocampus (hinterer Anteil) | R |
| | | | | | Gyrus parahippocampalis (hinterer Anteil) | R |
| 7 | 7 | -9 | 13 | Thalamus | medial | R+L |
| 8 | 6 | 15 | -2 | Basalganglien | Caput nuclei caudati (medial) | R+L |
| 9 | 22 | -76 | -3 | Occipitallappen | Gyrus lingualis | R |
| | | | | | Gyrus occipitotemporalis (Gyrus fusiformis) | R |
| 10 | 2 | -62 | 16 | Occipitallappen | Grenzgebiet zwischen Cuneus, Praecuneus und Calcarinus (medial) | R+L |
| 11 | -48 | -46 | -40 | Cerebellum | Lobus posterior lateral | L |

Tab 5.3:

Regionen mit Volumenverminderung der Gruppe 2 (Desorganisierte) im Vergleich zur Kontrollgruppe

| Koordinaten Clustermaximum | | | | Regionen | | |
|-------------------------------|-----|----|-----|-------------------------|--------------------------|-------|
| Nr. | X | Y | Z | | | Seite |
| 1 | 32 | 37 | -17 | Frontallappen | Gyrus frontalis inferior | R |
| | | | | Insel | | R |
| | | | | medialer Temporallappen | Amygdala | R |
| 2 | -34 | 3 | -16 | Frontallappen | Gyrus frontalis inferior | L |
| | | | | Insel | | L |
| | | | | medialer Temporallappen | Amygdala | L |
| 3 | 2 | 38 | -28 | Frontallappen | Gyrus rectus | R+L |

Tab 5.4:

Regionen, mit Volumenverminderung der Gruppe 3 (Paranoid-Halluzinatorische) im Vergleich zur Kontrollgruppe

| Koordinaten Clustermaximum | | | | Regionen | | |
|-------------------------------|-----|-----|-----|----------------|---------------------------|-------|
| Nr. | X | Y | Z | | | Seite |
| 1 | 60 | -20 | 15 | Frontallappen | Gyrus frontalis inferior | R |
| | | | | Insel | | R |
| | | | | Temporallappen | Gyrus temporalis superior | R |
| 2 | -33 | 37 | -17 | Frontallappen | Gyrus frontalis inferior | L |
| | | | | Insel | | L |
| | | | | Temporallappen | Gyrus temporalis superior | L |
| 3 | -56 | -53 | 16 | Temporallappen | Gyrus temporalis medius | L |
| 4 | -45 | 48 | 5 | Frontallappen | Gyrus frontalis medius | L |
| 5 | 42 | 57 | -9 | Frontallappen | Gyrus frontalis medius | R |
| 6 | 0 | 50 | 1 | Frontallappen | Gyrus frontalis medialis | R+L |
| | | | | | Gyrus rectus | R+L |
| | | | | Gyrus cinguli | anteriorer Anteil | R+L |
| 7 | 6 | 21 | 43 | Gyrus cinguli | mittlerer Anteil | R+L |

Tab. 5.5

Regionen mit Volumenreduktion für graue Substanz im Subgruppenvergleich

| Region | | Gruppe 1 (Neg) | Gruppe 2 (Desorg) | Gruppe 3 (Hall) |
|------------------------------------|--|-------------------|----------------------|--------------------|
| Frontallappen | Gyrus frontalis medius | R+L | - | R+L |
| | Gyrus frontalis inferior | R+L | R+L | R+L |
| | Gyrus frontalis medialis | R+L | - | R+L |
| | Gyrus rectus | R+L | R+L | R+L |
| | Gyrus frontalis superior | R | - | - |
| | Gyrus praecentralis | L | - | - |
| Insel | | R+L | R+L | R+L |
| Temporallappen | Gyrus temporalis superior | R+L | - | R+L |
| | Temporalpol | - | - | R+L |
| medialer Temporallappen | Hippocampus | R | - | - |
| | Gyrus parahippocampalis | R | - | - |
| | Amygdala | - | R+L | - |
| Gyrus cinguli | anteriorer Anteil | R+L | - | R+L |
| | mittlerer Anteil | R+L | - | R+L |
| | posteriorer Anteil | R+L | - | - |
| Occipitallappen | Gyrus lingualis | R | - | - |
| | Gyrus occipitotemporalis (Gyrus fusiformis) | R | - | - |
| | Cuneus, Praecuneus, Calcarinus medial | R+L | - | - |
| Thalamus | medial | R+L | - | - |
| Basalganglien | Nucleus caudatus | R+L | - | - |
| Cerebellum | Lobus posterior | L | - | - |

6. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, zu klären, inwiefern sich klinische Patientensubgruppen in ihrer Hirnmorphologie unterscheiden und wie diese Gruppen zu den Gesamtunterschieden zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden beitragen.

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zunächst wurden alle Patienten mit der Kontrollgruppe verglichen. Dabei zeigte sich ein Volumendefizit der Patienten in folgenden Regionen: Insel, Gyrus temporalis superior, Thalamus, Nucleus caudatus, Medialseite des Frontallappens (Gyrus frontalis medialis / Gyrus rectus / Gyrus cinguli), mittlere und inferiore frontale Gyri, mittlere und inferiore temporale Gyri (vorn), Amygdala und Hippocampus / Gyrus parahippocampalis anterior beidseits und Hippocampus dorsal rechts, Gyrus cinguli, Occipitallappen, Cerebellum beidseits.

Mittels Faktorenanalyse wurden die Patienten entsprechend dem etablierten dreifaktoriellen Modell in Negativsymptomatiker, Paranoid-Halluzinatorische und Desorganisierte gruppiert. Der Subgruppenvergleich zeigte, dass die Negativsymptomatiker die stärksten und die Desorganisierten nur geringe Differenzen vorweisen. Die Inselregion, sowie der Gyrus rectus und zumindest Anteile des Gyrus frontalis inferior zeigten bei allen drei Gruppen Volumendefizite. Die Paranoid-Halluzinatorischen wiesen beidseits, aber links mehr als rechts, im STG und Planum temporale Volumendefizite auf, außerdem im Bereich der Insel, frontomedial, und im Gyrus frontalis medius, frontalis inferior und cinguli. Die Negativsymptomatiker wiesen beidseits, aber linksbetont ausgedehnte Volumendefizite im Frontallappen auf (v. a. frontolateral und medial). Außerdem zeigten sich Befunde im Bereich der Insel, im Gyrus cinguli, im vorderen Teil des Gyrus temporalis superior, im linken Cerebellum, sowie subkortikal im rechten medialen Temporallappen (Hippocampus und Gyrus parahippocampalis), im Thalamus und im Nucleus caudatus. Bei den Desorganisierten fand sich der geringste Befund unter den drei Subgruppen. Lediglich der Inselbereich, ein Teil des frontobasalen Kortex und die Amygdala waren betroffen. Einige Areale waren jeweils nur bei einer Subgruppe betroffen: der mediale Temporallappen und der Thalamus zeigten nur bei den Negativsymptomatikern und die Amygdala nur bei den Desorganisierten Volumendifferenzen. Befunde mit einem Volumendefizit der Kontrollgruppe gegenüber den Patienten fanden sich nicht.

6.2 Methodenkritik

6.2.1 Einflussgrößen

Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Tatsache, dass die Studienergebnisse zur Hirnmorphologie bei Schizophrenen sehr heterogen sind. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass klinische Subgruppen verschieden zu den Ergebnissen beitragen und damit eine wesentliche Ursache für diese Heterogenität darstellen. Der Einfluss dieser Subgruppen wurde untersucht. Es gibt jedoch noch weitere Einflussfaktoren, die sich auf die Ergebnisse dieser Untersuchung auswirken. Dies sind v. a. die Medikation, Alter, Geschlecht, Ersterkrankungsalter und Krankheitsdauer, Schwere der Erkrankung und Komorbiditäten. Die Medikation der Patienten scheint eine wichtige Größe zu sein. Für die Therapie mit typischen Neuroleptika ist bekannt, dass damit eine Vergrößerung der Basalganglien in Zusammenhang steht und dies bei Umstellung auf atypische Neuroleptika reversibel ist (Chakos et al. 1994, Westmoreland Corson et al. 1999). Kopelmann et al. fanden eine positive Korrelation zwischen Dauer der Neuroleptikatherapie und der kortikalen Dicke im anterioren Gyrus cinguli (Kopelmann et al. 2005). Auch ein Zusammenhang im Planum polare (die Fläche vor dem Heschl-Gyrus) wurde nachgewiesen (Crespo-Facorro et al. 2004). Für den Einfluss der Erkrankungsdauer sind die Ergebnisse bisher inkonsistent: Einige Studien zeigten, dass progressive Veränderungen stattfinden, andere wiederum nicht. Ebenso verhält es sich mit dem Einfluss des Geschlechts auf die Hirnmorphologie (Harrison 1999). Ein Einfluss der genannten Faktoren auch auf die Ergebnisse dieser Studie ist wahrscheinlich, jedoch sind Alter und Geschlecht sowohl bei Kontrollen und Patienten, als auch innerhalb der Subgruppen gleichverteilt (siehe Tab 4.2), daher ist kein systematischer Fehler zu erwarten.

6.2.2 Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden entsprechend dem dreidimensionalen Modell (Liddle 1987) in drei Subgruppen eingeteilt, indem die einzelnen Ergebnisse in den SANS und SAPS mittels Faktorenanalyse zu drei Faktoren zusammengefasst wurden. Dies ist das in der Literatur am häufigsten verwendete Verfahren, jedoch wird diskutiert, ob die Reduktion auf drei Faktoren die günstigste Variante ist oder ob es nicht mehr Faktoren sein sollten. Es gibt viele Untersuchungen darüber, wie viele psychopathologische Dimensionen die Schizophrenie umfasst, die Ergebnisse sind jedoch sehr variierend. Peralta und Cuesta stellten in einer Arbeit Einflussgrößen zusammen, von denen das Ergebnis einer Faktorenanalyse

der Symptome abhängig ist (Peralta und Cuesta 2001): Dabei ist zunächst wichtig, welches Testinstrument verwendet wurde (SANS/SAPS, BPRS, PANSS): die SANS und SAPS sind gut geeignet, da sie bezüglich der Schizophreniesymptome eine spezifischere Einteilung erlauben. Entscheidend ist auch, ob die Einzelwerte (50 bei SANS/SAPS) oder die Werte für die Symptomgruppen (9 bei SANS/SAPS) in die Auswertung eingehen. Die Verwendung der Globalwerte führt zu einer Verzerrung, denn da alle Einzelwerte gleichwertig in die Globalwerte eingehen, wird auch ihr Anteil an den Faktoren als gleichwertig vorausgesetzt. Außerdem ist von Bedeutung, welche statistische Methode verwendet wird. Es ist möglich mit der Faktorenanalyse die Anzahl der Faktoren zu bestimmen, die einen gewählten Prozentsatz der Varianz erklären oder es kann bereits im Vorfeld die Anzahl festgelegt werden, um mit einem erstellten Modell zu arbeiten. Letzteres wurde in dieser Studie durchgeführt. Peralta und Cuesta (Peralta und Cuesta 1999, Peralta und Cuesta 2001) stellten ein Modell auf, das mehrere Ebenen umfasst. Sie führten eine Faktorenanalyse durch, die zunächst elf Faktoren ergab und danach eine zweite Analyse mit nur noch vier Faktoren als Ergebnis, wodurch jedoch auch nur noch halb so viel der Varianz erklärt wurde. Von diesen vier Faktoren entsprechen drei den klassischen positiven, negativen und desorganisierten Symptomen, der 4. Faktor entspricht lediglich einem der 11 Faktoren der ersten Ebene (sonstige Form von Wahn). Die Autoren schlagen vor, entsprechend der Fragestellung die Anzahl der Faktoren für das Modell zu wählen. Ziel dieser Arbeit war nicht zu untersuchen, wie viele Faktoren die Psychopathologie der Schizophrenie am besten erklären, sondern es sollten Gruppenunterschiede in der Hirnmorphologie nachgewiesen werden. Daher wurde das häufig verwendete dreifaktorielle Modell gewählt und entsprechend für die Faktorenanalyse die Vorgabe gemacht, drei Faktoren zu extrahieren.

6.2.3 Art des Vergleiches

Im Kapitel 6.3 folgt ein Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Studien. Jedoch ist die Vergleichbarkeit aufgrund eines methodischen Unterschiedes eingeschränkt. Die meisten Studien führten eine Korrelationsanalyse zwischen der Faktorstärke eines Symptoms oder Symptomenkomplexes und dem Volumen einer Region durch. In dieser Arbeit ging es jedoch um Subgruppenunterschiede, entsprechend wurden die hirnmorphologischen Befunde der Subgruppen verglichen. Beide Methoden sind sensitiv für den Einfluss der Psychopathologie auf die Morphologie, können jedoch zu verschiedenen Ergebnissen führen, da sie verschiedene Einflüsse und Fehlerquellen haben. Es gibt

einige Arbeiten, die beide Methoden verwendeten. Sigmundson et al. fanden Volumendefizite bei Negativsymptomatikern (linker medialer Temporallappen, linker STG), aber keine Korrelationen (Sigmundson et al. 2001). Rajarethinam et al. fanden dagegen keine Differenzen im Vergleich zwischen Patienten und Gesunden, aber Korrelationen für Paranoid-Halluzinatorische, Negativsymptomatiker und Desorganisierte im Bereich des medialen Temporallappens (Rajarethinam et al. 2001). Ebenso wiesen Wible et al. eine negative Korrelation der SANS mit dem Volumen der grauen Substanz links frontal nach, konnten aber ebenfalls keine Gruppendifferenzen finden (Wible et al. 2001). Gaser et al. jedoch fanden zum einen eine Korrelation der Symptomstärke von akustischen Halluzinationen mit Volumendefiziten im Bereich des Heschl-Gyrus links, des Gyrus supramarginalis links und des mittleren und inferioren frontalen Gyrus rechts. Zum anderen wiesen sie in den selben Arealen ebenfalls signifikante Differenzen im Gruppenvergleich zwischen halluzinierenden und nicht halluzinierenden Patienten nach (Gaser et al. 2004).

6.2.4 Bildanalyse

In dieser Studie wurde die voxel-basierte Morphometrie verwendet. Im Gegensatz dazu wurde bisher in den meisten Studien mit konventioneller Morphometrie gearbeitet, bei der die MRT-Bilder bzw. die definierte Region (Region of Interest, ROI) manuell oder halb-automatisch einzeln vermessen werden. Die konventionelle Morphometrie ist sehr genau und daher immer noch die Standardmethode. In den letzten Jahren jedoch wird die VBM zunehmend verwendet, da sie einige große methodische Vorteile gegenüber dem konventionellen Verfahren bietet: Sie ist weitestgehend anwenderunabhängig, da die Analyse vollautomatisch abläuft. Aus dem selben Grund erlaubt sie auch die Analyse großer Stichproben in geringer Zeit, so dass auch in dieser Studie insgesamt MRT-Datensätze von 200 Patienten und Probanden bearbeitet werden konnten. Dies führt zu einer hohen Reliabilität und der Möglichkeit subtile Differenzen nachzuweisen. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass keine Region vor der Untersuchung definiert werden muss, sondern die Analyse des gesamten Gehirnes möglich ist und so auch bisher unbekannte Befunde entdeckt werden können. Dadurch wird auch eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse erreicht, denn häufig werden anatomische Regionen verschieden definiert, was zu Differenzen in den Ergebnissen führt. Die Analyse des gesamten Gehirnes bringt auch den Vorteil mit, dass Veränderungen in kleinen Teilregionen erkannt werden können, die möglicherweise unentdeckt bleiben, wenn eine große Region vermessen wird (Verringerung der Partialvolumeneffekte). Nachteil der VBM ist, dass keine quantitativen Aussagen über die Größe

der Volumendifferenzen möglich sind, da keine Region konkret vermessen wird. Ist dies von Interesse sollten ergänzende Messungen mittels konventionelle Morphometrie erfolgen.

VBM-spezifische Fehlerquellen liegen in den Bildverarbeitungsschritten Smoothing, Normalisierung und Segmentierung. Das Smoothing ist nötig um den Signal-Rausch-Abstand zu verbessern. Dadurch erhöht sich die Validität und die Sensitivität. Allerdings gehen dabei auch Informationen verloren und die Auflösung wird geringer. Bei der Segmentierung erfolgt die Zuordnung eines Voxels zu den Gewebstypen. Dies kann fehlerhaft erfolgen, besonders an den Randgebieten (Sinus venosus, Dura werden falsch als graue Substanz segmentiert) und subkortikal, da dort die Grenze zwischen grauer und weißer Substanz nicht so scharf ist wie im Kortex. Fehlerhafte Segmentierung wird auch durch die Normalisierung bedingt. Es wurde das von Good et al. entwickelte optimierte Protokoll zur Bildverarbeitung verwendet, das die Fehler in diesen Schritten reduziert, indem sowohl populations- als auch gewebspezifische Parameter für Normalisierung und Segmentierung verwendet werden (siehe Kap. 4.4.3, Good et al. 2001). Good et al. betonen auch die Notwendigkeit, für alle verwendeten Aufnahmen den selben Tomografen und die selben Scanning-Parameter zu verwenden. Auch diese Bedingung wurde in dieser Arbeit erfüllt. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die VBM eine Methode mit vielen Vorteilen gegenüber den konventionellen Verfahren ist, auch wenn sie einige andere Fehlerquellen mit sich bringt. Die Aussagen die mit den beiden Verfahren getroffen werden können sind verschieden, daher sollte die Methode der Fragestellung entsprechend gewählt werden. Möchte man neue Hypothesen aufstellen oder erstellte Hypothesen (z. B. bezüglich grundsätzlicher Unterschiede zwischen Gruppen) überprüfen, ist die Methode gut geeignet. Will man einen genauen und quantitativen Vergleich einer bestimmten Region, so sind konventionelle Verfahren angebracht. Da in dieser Arbeit eine explorative Fragestellung vorlag, war die VBM die am besten geeignete Methode.

6.3 Einordnung der Ergebnisse in den wissenschaftlicher Kontext

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse dieser Arbeit in den Kontext der bisherigen Forschung eingeordnet werden und Zusammenhänge zwischen den betroffenen anatomischen Hirnregionen und den klinischen Korrelaten in der Subgruppe dargestellt werden. Teilweise ist dadurch eine Erklärung der morphologischen Differenzen zwischen den Gruppen möglich, jedoch bleibt es sehr schwierig, ausgehend von Hirnmorphologie und Symptomatik einen Rückschluss auf mögliche Ursachen zu ziehen. Wie können Zu-

sammenhänge zwischen der Morphologie einer Region und einem Symptom erklärt werden? Das Volumendefizit eines Areales ist möglicherweise Folge eines zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesses, ebenso wie die entstehenden Symptome. Eine verminderte Neuronendichte (durch gestörte Entwicklung oder Degeneration bedingt) könnte zu einer gestörten neuronalen Verknüpfung, pathologischen Aktivierungen und damit zu klinischen Symptomen führen und auf der anderen Seite makroskopische Volumendefizite mitbedingen (Neckelmann et al. 2006, Andreasen et al. 1998).

6.3.1 Gesamtgruppe der Patienten

Da es eine Vielzahl an Studien gibt, die Unterschiede in einzelnen Hirnregionen zwischen schizophrenen Patienten und Gesunden untersuchten, soll hier entsprechend der Darstellung in Kapitel 2.4.1 und 2.4.2 ein Vergleich mit zwei Reviews durchgeführt werden: Shenton et al. verglichen im Jahr 2000 die Ergebnisse von 193 konventionell morphometrischen Studien, die seit 1988 erschienen waren (Shenton et al. 2001). Aufgrund der verschiedenen Methoden sind jedoch nur diejenigen Resultate mit denen dieser Arbeit vergleichbar, die Regionen aus grauer Substanz untersuchten. Die Ventrikel, Cavum septi pellucidi und das Corpus callosum werden daher im folgenden nicht betrachtet. Honea et al. stellten 2005 eine Übersicht über 15 VBM-Studien aus dem Zeitraum 1999 - 2004 zusammen (Honea et al. 2005). Auch hier werden nur diejenigen Ergebnisse aus dem Review mit denen dieser Arbeit verglichen, die sich auf graue Substanz beziehen (13 Studien).

Shenton et al. zufolge fanden 61 % der Studien, die das Gesamtvolumen des Temporallappen bestimmten, ein Volumendefizit der Region, desweiteren sechs von zehn Studien im Planum temporale und alle Studien, die nur die graue Substanz des STG untersuchten. Von den VBM-Studien zeigten 54 % im STG einen signifikanten Unterschied zwischen Schizophrenen und Gesunden, im Gyrus temporalis medius 15 % und im Gyrus temporalis inferior 23 % der Studien. Dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Untersuchung, in denen sich v. a. im STG, aber auch im vorderen Teil des mittleren und inferioren temporalen Gyrus Volumendefizite zeigten. Im medialen Temporallappen fanden 74% der konventionellen Untersuchungen und 69 % der VBM-Studien ein positives Ergebnis, was sich in dieser Arbeit in dem Befund in Amygdala, anteriorem Hippocampus und Gyrus parahippocampalis, sowie im rechts posterioren Hippocampus widerspiegelt.

Der Inselbereich ist in der Übersicht von Shenton et al. nicht separat aufgeführt, gehört aber Honea et al. zufolge mit 54 % positiven Befunden zu den mehrheitlich pathologischen Arealen. Dies bestätigt sich in dieser Studie, da sich im Bereich der Insel die deutlichsten

Befunde zeigten. Auch der Gyrus cinguli wird bei Shenton et al. nicht diskutiert und weist in den VBM-Studien in 46 % im anterioren und in nur 8% im posterioren Anteil ein Defizit auf. In beiden Anteilen konnte in dieser Untersuchung eine Differenz nachgewiesen werden.

Thalamus und Caput nuclei caudati zeigten in ihren medialen Anteilen Volumendefizite. Shenton et al. fanden Differenzen für den Thalamus in 42 % der Studien und für die Basalganglien in 68 %. Honea et al. zeigten, dass im Thalamus in 46 % und im Nucleus caudatus in 31 % der Studien Differenzen vorlagen. Es ist bekannt, dass sich im Putamen und Nucleus caudatus Volumenvergrößerungen in Abhängigkeit von einer Therapie mit typischen Neuroleptika entwickeln.

Nur bedingt vergleichbar sind die Befunde für die einzelnen Hirnlappen, da in den meisten konventionellen Studien der gesamte Lappen vermessen wurde, während man mit VBM auch kleinere Befunde darstellen kann, die im Gesamtvolumen der Region möglicherweise nicht nachweisbar sind. Im Frontallappen fanden 60 % der konventionellen Studien Volumendefizite und bei den VBM-Studien ließen sich ebenso regelmäßig positive Befunde nachweisen, am häufigsten im inferioren und medialen Gyrus (je 62 %), seltener im Gyrus frontalis medius (31 %) und Gyrus rectus (23 %), sowie in den orbitalen Anteilen des Frontallappens (15 %) und im Gyrus praecentralis (23 %). In den vorliegenden Ergebnissen findet sich ebenfalls ein ausgedehnter Befund im Frontallappen. Bis auf den superioren Gyrus sind alle Bereiche betroffen, insbesondere der mittlere frontale Gyrus, der in seinem gesamten Verlauf ein Volumendefizit aufweist.

Der Parietallappen ist im Gesamtvolumen bei 60 % der konventionellen Studien volumenvermindert, bei den VBM-Studien zeigen sich Defizite im Gyrus postcentralis in 31 % und im inferioren Parietallappen in 15 %. Der Parietallappen zeigte in dieser Untersuchung lediglich ausgehend von dem Befund im STG ein Volumendefizit im Bereich des Gyrus postcentralis und Gyrus supramarginalis.

Auch im Occipitallappen fanden nach Shenton et al. 44 % der Studien eine Volumenminderung, mittels VBM jedoch nur 31 % im Gyrus fusiformis, im Cuneus / Praecuneus 23 % und im Gyrus occipitalis medialis 15 % der Studien. Der Befund im Gyrus fusiformis wird in dieser Arbeit bestätigt, es fanden sich beidseits kleine Cluster sowohl im Gyrus lingualis als auch im Gyrus fusiformis.

Im Cerebellum fanden nur 31 % der konventionellen Studien und 23 % der voxel-basierten Studien eine Volumenminderung. In dieser Arbeit konnte ein Befund in nur in einem Teil

des Cerebellum, beidseits im basalen Anteil der Kleinhirnhemisphären nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien variieren sehr stark. Dabei ist zu beachten, dass es methodologische Unterschiede gibt, zum einen zwischen konventionellen und voxel-basierten Studien, zum anderen auch innerhalb der konventionellen Studien (Schichtdicke der Aufnahmen und Anzahl der Schichten variieren; zum Teil wurde nur die graue Substanz vermessen oder aber graue und weiße Substanz zusammen; manche Studien vermaßen die Oberfläche des Areales, andere das Volumen; die Regionen werden verschieden definiert).

Die Studien besitzen auch meist keine homogene Patientengruppe, sondern Alter, Komorbiditäten, Schwere und Dauer der Erkrankung, Ersterkrankungsalter und Symptome variieren stark. Wenn man annimmt, dass der Schizophrenie u. a. ein progressiver Prozess zu Grunde liegt, wären v. a. die Krankheitsdauer, -schwere und Alter von entscheidender Bedeutung für die Hirnmorphologie. Honea et al. konnten derartige Zusammenhänge zeigen. Eine Volumendifferenz war im Gyrus frontalis medialis links in 64 % der Studien mit chronischen Patienten (nur GM-Studien: 70 %) nachweisbar, dagegen bei keiner der Studien mit Patienten in ihrer ersten Schizophrenie-Episode. Umgekehrt fand sich im rechten anterioren Gyrus cinguli in allen drei Studien mit Patienten in der ersten Krankheitsepisode ein Befund, aber in nur drei von elf Studien mit chronischen Patienten.

Weiterhin ist wahrscheinlich, dass in vielen Regionen nicht das gesamte Volumen, sondern lediglich ein Anteil von den Veränderungen betroffen ist. Das hat zu Folge, dass die Ergebnisse abhängig von der Festlegung der Regionengrenzen variieren. Besonders anschaulich ist dies im Frontal- und Parietallappen. Von den konventionellen Studien fanden 60 % eine Volumenminderung, während VBM-Studien differenzierte Ergebnisse für die einzelnen Unterregionen und Gyri ergaben. So waren der Gyrus frontalis inferior in 62 %, der Gyrus frontalis superior dagegen in keiner der Studien betroffen. Im Parietallappen fanden sich nur im inferioren Teil und im Gyrus postcentralis positive Ergebnisse. Diese Lokalisierung der Befunde im Frontallappen und Parietallappen bestätigt sich auch in dieser Studie, ebenso finden sich im Occipitallappen und Cerebellum Defizite lediglich in kleinen Bereichen und auch innerhalb von kleineren Region wie dem Thalamus und dem Nucleus caudatus sieht man einen lokalisierten Befund (hier nur medial).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich die häufigsten Befunde anderer Studien in dieser Untersuchung bestätigten (STG, medialer Temporallappen, Insel, Thalamus, Gyrus

frontalis inferior, Gyrus frontalis medialis, anteriorer Gyrus cinguli). Da die Studien, die im Review von Honea et al. diskutiert wurden, methodisch am besten mit dieser Arbeit zu vergleichen sind, werden in Abbildung 6.1 beide Arbeiten nebeneinander gestellt. Darin ist gut ersichtlich, dass sich in dieser Arbeit die Ergebnisse früherer Untersuchungen wiederfinden.

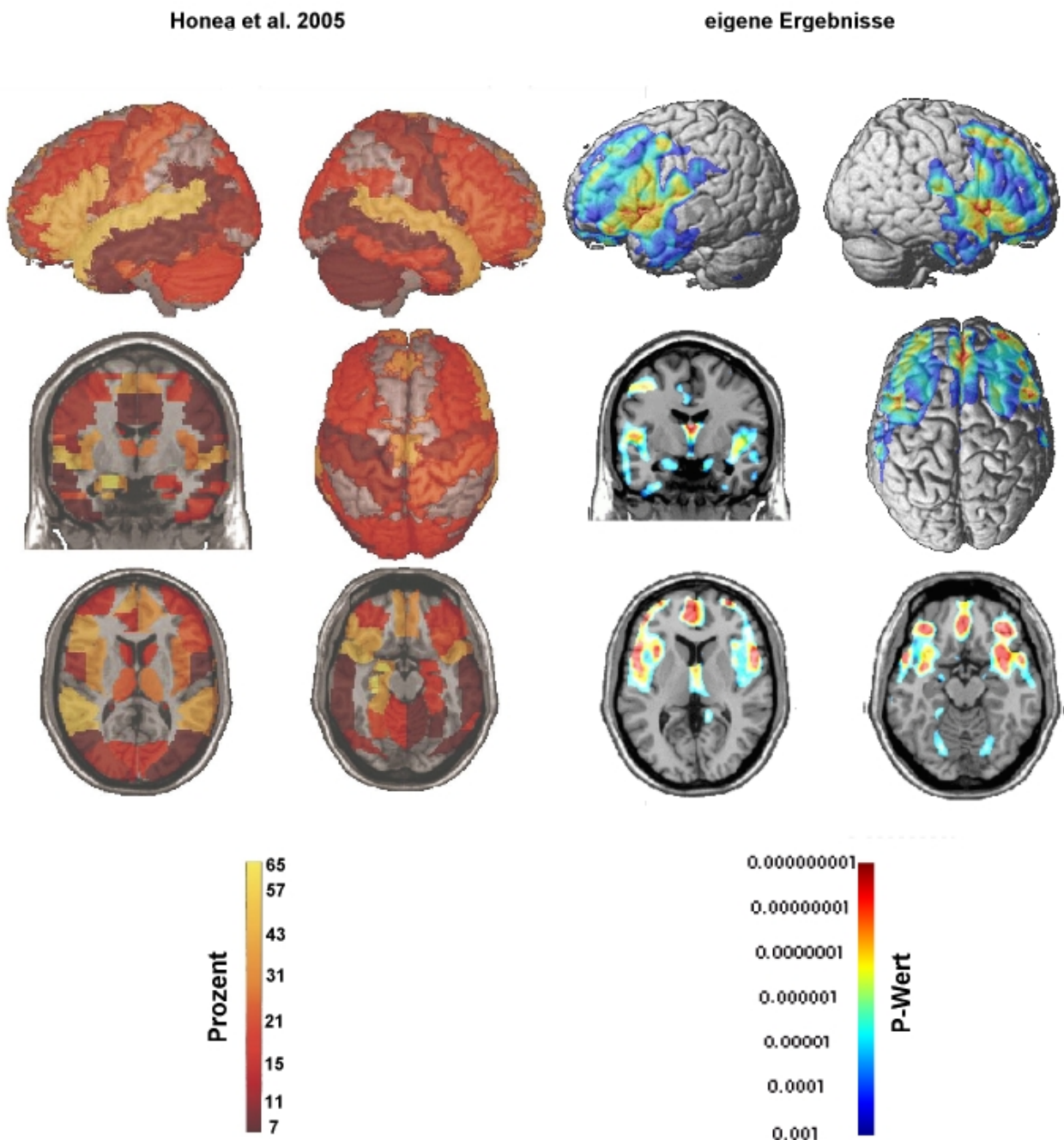


Abb. 6.1:
Vergleich der Ergebnisse des Review von Honea et al. 2005 (links) mit den Ergebnissen dieser Untersuchung. Farbdarstellung: Anzahl der Studien mit positivem Befund bzw. p-Wert einer Volumendifferenz

6.3.2 Subgruppenvergleich

6.3.2.1 Gemeinsame Befunde aller Gruppen

Die Inselregion, sowie der Gyrus rectus und zumindest Anteile des Gyrus frontalis inferior zeigten bei allen drei Gruppen Volumendefizite. Diese Regionen könnten daher in Zusammenhang mit grundlegenden Störungsmustern der Schizophrenie stehen, die unabhängig von der sich entwickelnden Symptomatik sind.

Im Bereich der Insel fand sich der stärkste Befund (kleinster p-Wert) bei den Paranoid-Halluzinatorischen. In diese Region ist jedoch bisher der Zusammenhang zwischen Morphometrie und Symptomatik kaum untersucht worden. Crespo-Facorro et al. fanden bei unmedizierten Patienten in der ersten Krankheitsepisode eine negative Korrelation zwischen Positivsymptomatik und Volumen / Gehirnoberfläche im Inselbereich, jedoch keinen Zusammenhang für Negativsymptomatik oder Desorganisiertheit (Crespo-Facorro et al. 2000). Die Insel wird zum paralimbischen Kortex gezählt, der Regionen umfasst, die mit ihren Verknüpfungen zwischen dem Neocortex und dem limbischen System liegen. Es ist nicht einheitlich definiert, welche Regionen er umfasst, meist sind Insel, anteriores Cingulum und orbitofrontale sowie frontomediale Areale gemeint (Goldstein et al. 1999). Alle diese Bereiche sind in der Subgruppe der Paranoid-Halluzinatorischen, wie auch bei den Negativsymptomatikern betroffen. Der paralimbische Kortex und speziell die Inselregion haben Aufgaben, die der Vermittlung zwischen kortikalen Arealen und dem limbischen System dienen, wie Gedächtnisfunktionen und die Verknüpfung der eingehenden sensorischen Informationen aller Modalitäten mit Emotionen (emotionale Reaktion auf Ereignisse, Empathie). Außerdem scheint sie eine wichtige Rolle zu spielen bei der Differenzierung zwischen der Innen- und der Außenwelt. Dies sind Funktionen, die bei Schizophrenie-Patienten oft gestört sind. Inadäquate emotionale Reaktion gehört zu den Negativsymptomen und Störungen der Innen-Außen-Grenze könnten bestimmten Formen von Halluzinationen und Wahnerleben (z. B. Gedankenaußerbildung, Gedankeneneingebung, gesteuert werden, kommentierende Stimmen) zugrunde liegen. Auch funktionelle Untersuchungen weisen auf eine Beteiligung der Insel an den Symptomen der Schizophrenie hin: Crespo-Facorro et al. fanden einen verminderten Blutfluss bei Wiedererkennungsaufgaben unter anderem in dieser Region (Crespo-Facorro et al. 2001).

Der Gyrus rectus ist eine ebenfalls bisher wenig gezielt untersuchte Region. Aus dem Review von Honea et al. geht hervor, dass drei von dreizehn VBM-Studien ebenso wie diese Studie eine Volumenminderung bei Schizophrenen in diesem Areal fanden. Zur pathogenetischen Bedeutung des Gyrus rectus und seiner Funktion gibt es bisher kaum Er-

kenntnisse. Szendi et al. untersuchten u. a. diese Region und fanden einerseits eine umgekehrte Asymmetrie (normal linksdominant, bei Schizophrenen rechtsdominant) und andererseits eine negative Korrelation des relativen Volumens des linken Gyrus rectus mit der Symptomstärke von Anhedonie (Szendi et al. 2006). Crespo-Facorro et al. fanden bei schizophrenen Patienten eine Verminderung der Kortexoberfläche des rechten Gyrus rectus, jedoch keine Volumenminderung (Crespo-Facorro et al. 2000b). Ballmeier et al. untersuchten das Volumen dieser Region bei älteren depressiv Erkrankten und fanden ein reduziertes Volumen (Ballmeier et al. 2004). Mehrere andere Studien untersuchten den gesamten orbitofrontalen Kortex, der benachbart liegt und möglicherweise strukturell und funktionell in Verbindung zum Gyrus rectus steht. Diese Region ist beteiligt an Prozessen, die zum Treffen von Entscheidungen führen, am emotionalen Gedächtnis, sowie an der Entstehung von Aggression. Außerdem sind Volumenminderungen bei Angst- und Zwangserkrankungen bekannt (Manes et al. 2002, Schutter und van Honk 2006, Hoptmann et al. 2005, Modell et al. 1989).

Es wird diskutiert, dass neben den Faktoren, die für die verschiedene Symptomatik der einzelnen Gruppen verantwortlich sind, bei allen schizophrenen Patienten eine Kernstörung vorliegt, die den einzelnen pathogenetischen Prozessen zugrunde liegt (Andreasen 2000). Für diese Diskussion ist die obige Betrachtung der gruppenübergreifenden Befunde von großer Bedeutung. Möglicherweise ist ein Teil der Kernstörung in den Regionen des paralimbischen Kortex lokalisiert, insbesondere in der Insel und im medialen Frontallappen (Gyrus rectus). Ein weiterer interessanter Aspekt ist, dass die Gruppe der Desorganisierten nur diese Befunde aufweist, die auch in den beiden anderen Gruppen vorliegen. So steht möglicherweise entsprechend den morphologischen Kernbefunden auch die pathophysiologische Kernstörung in Zusammenhang mit "desorganisierten" Prozessen wie den formalen Denkstörungen.

6.3.2.2 Gruppe der Paranoid-Halluzinatorischen

Die Paranoid-Halluzinatorischen zeigten Defizite zu den Gesunden im gesamten STG, im Bereich der Insel, im Temporalpol, im Frontallappen und im Gyrus cinguli.

Der Zusammenhang zwischen positiven Symptomen, also v. a. Halluzinationen und Wahn, und morphologischen Befunden im superioren temporalen Gyrus ist häufig untersucht worden. Viele Autoren fanden eine negative Korrelation von Symptomstärke und Volumen der gesamten Region (Barta et al. 1990, Wright et al. 1995, Whitford et al. 2005, Neckelmann et al. 2006), einige aber nur für den anterioren Teil des STG (Levitan et al. 1999,

Rajarethinam et al. 2000, Kim et al. 2002), aber einige auch für den posterioren Teil mit dem Planum temporale (Menon et al. 1995, Gaser et al. 2004, Crespo-Facorro et al. 2004). Flaum et al. fanden eine negative Korrelation für das STG-Volumen nur mit der Stärke von Halluzinationen, aber nicht mit Wahn (Flaum et al. 1995). Auch in den Ergebnissen dieser Studie spiegelt sich dieser Befund wider. Die Volumendefizite im STG sind bei den Paranoid-Halluzinatorischen im Gruppenvergleich am stärksten, und reichen bei den Negativsymptomatikern lediglich bis zum vorderen Teil des Gyrus. Im superioren temporalen Gyrus liegt der primäre und sekundäre auditorische Kortex. Der primäre auditorische Kortex dient der Entschlüsselung der Signale des Hörorgans nach Frequenz und Stärke. Der sekundäre ist das Assoziationsfeld und bewirkt die Verbindung des Gehörten mit Erinnerungen und das Erkennen als Geräusche, Worte und Melodien. Das Wernicke-Zentrum ist seitendominant im dorsalen STG gelegen (links beim Rechtshänder) und eng verknüpft mit dem sekundären auditorischen Kortex. Es ist v. a. für das Sprachverständnis und die Interpretation symbolischer Informationen wichtig, aber auch an der Sprachproduktion beteiligt. Der Begriff "sensorisches Sprachzentrum" ist vereinfachend. Penfield und Perot konnten ebenfalls einen Zusammenhang der Region mit Positivsymptomatik zeigen: durch elektrische Stimulation des superioren Temporallappens ließen sich akustische Halluzinationen auslösen (Penfield und Perot 1963). Es lässt sich also feststellen, dass eine negative Korrelation des Volumens des Gyrus temporalis superior mit der Stärke der Positivsymptomatik nachgewiesen wurde. Da ein Zusammenhang mit der Funktion des STG naheliegend ist und außerdem durch elektrische Stimulation in diesem Areal Halluzinationen ausgelöst werden konnten, ist es sehr wahrscheinlich, dass der superiore temporale Gyrus eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Positivsymptomatik spielt. Möglicherweise beschränkt sich dieser Zusammenhang auf akustische Halluzinationen, wie die Untersuchung von Flaum zeigte (Flaum et al. 1995). Akustische Halluzinationen sind jedoch das häufigste Symptom der Schizophrenie: zwei Drittel der Patienten entwickelten solch eine Symptomatik im Verlauf der Erkrankung.

Der Frontallappen war bei den Paranoid-Halluzinatorischen in den mittleren, medialen und inferioren Gyri und im Gyrus rectus von einem Volumendefizit betroffen, im Vergleich zu den Negativsymptomatikern jedoch frontolateral weniger ausgeprägt, aber medial und orbital stärker. Bisherige Studien, die Zusammenhänge zwischen Klinik und Morphologie des Frontallappens untersuchten, fanden meist nur Korrelationen mit der Negativsymptomatik (Chua et al. 1997, Baaré et al. 1999, Gur et al. 2000). Jedoch fanden Schroder et al. eine Erweiterung des frontalen Interhemisphärenspaltes für die Subgruppe mit Wahn-

symptomatik (wie auch für die Negativsymptomatiker), sowie eine verminderte metabolische Aktivität (PET-Studie) im Gyrus frontalis medialis (Schroder et al. 1995). Whitford et al. konnten dagegen eine positive Korrelation von Positivsymptomatik (Realitätsverzerrung) und dem Volumen links präfrontal und rechts frontoparietal nachweisen (Whitford et al. 2005). Es findet sich also kein einheitlicher Befund für den Frontallappen bei Paranoid-Halluzinatorischen. Ein funktioneller Zusammenhang zwischen dem morphologischen Befund und der Symptomatik lässt sich hier allerdings nicht so einfach herstellen, wie das für den Temporallappen möglich ist, oder im Bereich des Frontallappens für die Subgruppe der Negativsymptomatiker (siehe Kap 6.3.2.3).

Der Gyrus cinguli zeigte bei den Paranoid-Halluzinatorischen im anterioren und mittleren Anteil ein Volumendefizit. Auch hier gibt es bisher nur wenige Untersuchungen: Noga et al. fanden eine negative Korrelation des Volumens des anterioren Cingulum mit der Stärke von Halluzinationen (Noga et al. 1995). Einige Studien weisen darauf hin, dass ein funktioneller Zusammenhang zwischen Halluzinationen und Gyrus cinguli vorliegt: Clegghorn et al. konnten in einer PET-Studie einen stärkeren Metabolismus in dieser Region abhängig von Halluzinationen nachweisen (Clegghorn et al. 1992). Liddle et al. untersuchten den Zusammenhang von regionalem Blutfluss und Symptomatik und fanden für die Paranoid-Halluzinatorischen eine negative Korrelation, jedoch nur für den posterioren Teil des Gyrus cinguli (Liddle et al. 1992). Das Cingulum gehört zum limbischen System und übernimmt Aufgaben in der Kognition (Entscheidungsprozesse, Problemlösung), im Bereich von Gedächtnis und selektiver Aufmerksamkeit sowie bei der Entstehung von Emotionen und Schmerz,. Welche Rolle es bei der Entstehung von Halluzinationen und Wahn spielt ist unklar.

Mehrere Studien zeigten eine Assoziation des medialen Temporallappenvolumens (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Amygdala) mit Positivsymptomen: Bogerts et al. fanden eine negative Korrelation mit dem Gesamtvolumen der Region (Bogerts et al. 1993) und Rajarethinam et al. wiesen das selbe für den linken anterioren Hippocampus nach (Rajarethinam et al. 2001). Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, der mediale Temporallappen war bei den Paranoid-Halluzinatorischen nicht betroffen. Aufgrund der Untersuchungen von Silbersweig et al., der eine Aktivierung des Hippocampus während auditorischer Halluzinationen nachweisen konnte, ist jedoch eine Beteiligung dieser Region wahrscheinlich (Silbersweig et al. 1995). Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass hier die Methodik für die Bestimmung der Zusammenhänge zwischen Klinik und Morphologie verschieden ist. Während Bogerts et al.

und Rajarethinam et al. nach einer Korrelation zwischen der Stärke des Symptomes und dem Volumen der Region suchten, geht es bei dieser Studie um Subgruppen von Patienten, die anhand der Symptomatik gebildet wurden. Dies kann Ursache für Differenzen zwischen den Ergebnissen sein.

Ebenfalls negativ war der Befund im inferioren Parietallappen, hier waren lediglich Anteile des Clusters ausgehend vom STG / Planum temporale vorhanden. Wright et al. fanden in dieser Region eine negative Korrelation der Positivsymptomatik mit dem Volumen des linken inferioren Parietallappens (Wright et al. 1995), Whitford et al. dagegen eine positive Korrelation im linken und rechten parietalen Kortex (Whitford et al. 2005). Es bleibt also unklar, inwiefern der Parietallappen bei der Ausprägung der Positivsymptomatik beteiligt ist.

Es sollen nun noch einmal separat die VBM-Studien betrachtet werden, die klinische Symptome in die Morphometrie einbezogen haben: Für den Gyrus temporalis superior ist ein negativer Zusammenhang zwischen Volumen und Positivsymptomatik (bzw. nur Halluzinationen) nachgewiesen (Wright et al. 1995, Neckelmann et al. 2006, Whitford et al. 2005), der von dieser Arbeit bestätigt wird. Die Ergebnisse für den Frontallappen differieren (Whitford et al. 2005: positive Korrelation; Wright et al. 1995, Neckelmann et al. 2006, Chua et al. 1997: kein Zusammenhang; in dieser Studie Volumenreduktion), ebenso für den Parietallappen (Wright et al. 1995: negative Korrelation; Whitford et al. 2005: positive Korrelation; Neckelmann et al. 2006, Chua et al. 1997: keine Korrelation, diese Arbeit ebenso). Für das Cerebellum und den Thalamus fanden allein Neckelmann et al. eine (negative) Korrelation. Chua et al. fanden im gesamten Gehirn keinerlei Zusammenhänge. Von diesen voxel-basierten Studien hat bisher keine einen Befund im Gyrus cinguli oder im Lobus insularis mit Positivsymptomen in Verbindung gebracht, der sich in dieser Studie zeigte.

6.3.2.3 Gruppe der Negativsymptomatiker

Bei den Negativsymptomatikern waren Volumendifferenzen im STG, Frontallappen, Gyrus cinguli, Insel, Cerebellum links, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis rechts, Thalamus und Nucleus caudatus vorhanden.

Im Temporallappen zeigten die Negativsymptomatiker Volumendefizite beidseits im vorderen Anteil des STG, rechts mehr als links. In dieser Region fanden Kim et al. und Wright et al. Korrelationen mit Negativsymptomen, allerdings keinen negativen, sondern einen positiven Zusammenhang und auch begrenzt auf den posterioren Bereich (Kim et al.

2002, Wright et al. 1995). Außerdem war der mediale Temporallappen betroffen, es fand sich rechtsseitig ein kleiner Befund im hinteren Teil des Hippocampus und Gyrus parahippocampalis. Rajarethinam et al. fanden eine negative Korrelation mit Negativsymptomatik ebenfalls im medialen Temporallappen (Hippocampus-Amygdala-Komplex). Dieser Befund war ebenfalls betont im posterioren Anteil, jedoch linksseitig (Rajarethinam et al. 2001). Mehrere Studien fanden keine Zusammenhänge für den Temporallappen (Chua et al. 1997, Whitford et al. 2005). Sigmundson et al. untersuchten in einer voxel-basierten Studie Patienten mit vorwiegender Negativsymptomatik und verglichen diese mit einer gesunden Kontrollgruppe und suchten zusätzlich nach einer Symptomstärke-Volumen-Korrelation. Sie fanden Volumendefizite in verschiedenen Regionen, so auch im linken STG und im linken medialen Temporallappen, jedoch konnte keine Korrelation der Negativsymptome mit der Morphologie festgestellt werden (Sigmundson et al. 2001). Es ist unklar, welche pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen dem Temporallappen und den negativen Symptomen bestehen. Rajarethinam et al. stellten die neuronalen Verbindungen des medialen Temporallappens heraus, der sowohl zum STG und Temporalpol, als auch zum medialen und orbitalen Frontallappen projiziert. Kim et al. erwähnten zudem die Verbindungen des STG - ebenfalls zum frontalen Kortex (anteriöres STG zum orbitalen und posteriorer STG zum DLPFC). Da der Frontallappen eine große Bedeutung bei der Entstehung der Negativsymptomatik hat, könnten seine neuronalen Verknüpfungen zu den Temporallappenstrukturen eine mögliche Ursache für deren Beteiligung darstellen. Einen weiteren Hinweis dafür lieferten Wible et al., die eine Korrelation des Volumens des rechten präfrontalen Kortex mit dem des rechten Hippocampus nachweisen konnten (Wible et al. 2001). O'Leary et al. untersuchten kognitive Korrelate von psychopathologischen Dimensionen und fanden, dass Negativsymptomatik mit schlechten Testergebnissen beim verbalen Lernen, verbalen und nicht verbalen Gedächtnis und Sprachflüssigkeit korrelieren (O'Leary et al. 2000). Der STG könnte mit seiner Beteiligung an Sprachverarbeitungsprozessen und der Hippocampus mit seiner Gedächtnisfunktion an der Pathophysiologie dieser kognitiven Defizite teilhaben.

Im Zusammenhang mit der Negativsymptomatik wurden schon mehrfach Volumenverminderungen im Frontallappen beschrieben, sowohl bezogen auf den gesamten Lappen (Wible et al. 2001), als auch regional begrenzt präfrontal (Chua et al. 1997, Baaré et al. 1999), orbitofrontal (Baaré et al. 1999, Gur et al. 2000) oder medial (Schroder et al. 1995, Sigmundson et al. 2001). Dabei konnten Wible et al., Chua et al., Baaré et al. und Gur et al. eine negative Korrelation feststellen, Sigmundson jedoch nicht, trotz der Volumendefizi-

te, die er bei Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik fand. Auch in der vorliegenden Arbeit konnten bei Negativsymptomatikern ausgeprägte Volumendefizite nachgewiesen werden, die linksbetont v. a. den mittleren und inferioren Gyrus sowie die Medialflächen der Hemisphären betrafen und ausgedehnter als in den beiden anderen Gruppen waren. Bei den Negativsymptomatikern finden sich typischerweise Funktionseinbußen in Frontallappenfunktionen wie Aufmerksamkeit, Urteilsvermögen, Abstraktion, Motivation, Antrieb und Ausdruck von Emotionen. Dies lässt sich auch in entsprechend schlechteren Testergebnissen wie dem Wisconsin Card-Sorting Test feststellen, der für exekutive Aufgaben (Abstraktion, Aufmerksamkeit, Kontrolle, Planung, Arbeitsgedächtnis) sensitiv ist (Chua und McKenna 1995). Dass der Frontallappen eine wichtige Rolle in diesen Prozessen spielt, zeigt sich auch in Untersuchungen, die einen positiven Zusammenhang zwischen den Ergebnissen in kognitiven Tests und dem Volumen von präfrontalen Arealen fanden (Baaré et al. 1999, Gur et al. 2000), ebenso wie die Tatsache, dass eine Frontallappenschädigung zu Symptomen ähnlich den Negativsymptomen der schizophrenen Patienten führt, beispielsweise emotionale Verflachung, Verhaltensänderung, Störung im planenden Denken. Ein weiteres Indiz liefert die funktionelle Bildgebung, mittels derer bei Negativsymptomatikern ein verminderter Blutfluss bzw. Glucosemetabolismus im Frontallappen während kognitiven Aufgaben und Gedächtnistests nachgewiesen wurde (Review: Chua und McKenna 1995).

Auch der Gyrus cinguli war bei den Negativsymptomatikern betroffen, sowohl im vorderen, als auch mittleren und hinteren Anteil. Bei einer Gruppe von Patienten mit starker Negativsymptomatik konnten Sigmundson et al. Volumendefizite im anterioren Cingulum nachweisen, fanden jedoch keine Symptomstärke-Volumen-Korrelation (Sigmundson et al. 2001). Andere Autoren, die voxel-basierte Analysen verwendeten, fanden ebenfalls keine Zusammenhänge für diese Region (Wright et al. 1995, Chua et al. 1997, Whitford et al. 2005).

Eine weitere Hirnregion, die bisher in Bezug auf die Klinik wenig untersucht ist, ist das Cerebellum, in dem sich in dieser Untersuchung linksseitig ein Volumendefizit fand. Andere VBM-Studien haben dies bisher nicht gezeigt (Wright et al. 1995, Chua et al. 1997, Whitford et al. 2005) jedoch fanden Wassink et al. eine negative Korrelation des cerebellären Volumens zu Beginn der Krankheit mit der Dauer der Episoden von Negativ- und Positivsymptomatik (Wassink et al. 1999). Eine Beteiligung des Cerebellums an kognitiven Funktionen zeigt sich nach Kleinhirnläsion, die sich auch in einer Verschlechterung von Fähigkeiten der Sprache, des Lernens und des planenden Denkens äußert. Andreasen et

al. stellten das Cerebellum in seiner Bedeutung für die Schizophrenie heraus, indem sie in ihrer Theorie der "kognitiven Dysmetrie" eine Netzwerkstörung zwischen präfrontalem Cortex, Thalamus und Cerebellum postulierten. Demnach koordiniert dieses Netzwerk motorische und kognitive Aufgaben, wobei das Cerebellum die Feinsteuerung übernimmt. Bei einer Störung kommt es dann zu einer Fehlsteuerung im Verarbeiten, Priorisieren, Aufrufen und Ausdrücken von Informationen, was wiederum die Symptome der Schizophrenie hervorrufen kann (Andreasen et al. 1998, Wassink et al. 1999).

In den Basalganglien fand sich allein bei den Negativsymptomatikern ein Volumendefizit, und zwar im Caput nuclei caudati beidseits. Dies ist passend zu dem Befund von Young et al., die eine negative Korrelation zwischen Negativsymptomatik und der Größe dieser Region auf beiden Seiten zeigten (Young et al. 1991). Aber auch hier haben andere VBM-Studien bisher keinen signifikanten Befund erbracht (Wright et al. 1995, Chua et al. 1997, Whitford et al. 2005). Bekannt ist, dass das Volumen der Basalganglien eine Abhängigkeit von der Medikation zeigt, nämlich Volumenzunahme bei klassischen Neuroleptika (Chakos et al. 1994) und dass dieser Prozess reversibel bei Umstellung auf atypische Neuroleptika (Westmoreland Corson et al. 1999) ist.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die einzige Region, bei der ein Zusammenhang zur Negativsymptomatik in der Mehrheit der Studien nachgewiesen wurde, der Frontallappen ist. Dieser Befund wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt und stellte sogar den ausgeprägtesten Befund bei den Negativsymptomatikern dar. Es fanden sich außerdem Volumendefizite im posterioren STG, im rechten Hippocampus, im linken Cerebellum und im Nucleus caudatus. Die drei VBM-Studien, die ebenfalls Zusammenhänge zwischen Negativsymptomatik und Hirnmorphologie untersuchten, fanden Korrelationen nur im linken Temporallappen (Wright et al. 1995) oder links präfrontal (Chua et al. 1997), eine Studie fand keine Korrelationen für Negativsymptomatik (Whitford et al. 2005).

6.3.2.4 Gruppe der Desorganisierten

Diese Gruppe wies die geringsten Differenzen zur Kontrollgruppe auf. Zusätzlich zu den Gebieten, die in allen Gruppen betroffen waren (Insel, frontobasale Areale), war nur die Amygdala auffällig.

Die Symptomengruppe Desorganisiertheit ist bisher wenig untersucht. Am ehesten wird ein Zusammenhang im Bereich des posterioren STG / Planum temporale, zumeist linksseitig, gefunden (Shenton et al. 1992, Menon et al. 1995, Barta et al. 1997,

Rajarethinam et al. 2001, Subotnik et al. 2003). Dies konnte von Kim et al. nicht bestätigt werden (Kim et al. 2002) und in der vorliegenden Untersuchung ebenso wenig.

Des weiteren sind für die Desorganisierten Befunde im medialen Temporallappen bekannt. Chua et al. fanden eine positive Volumenkorrelation zur Symptomatik für den Hippocampus und den Gyrus parahippocampalis, Rajarethinam et al. dagegen eine negative Korrelation für den linken Hippocampus und Amygdala (Chua et al. 1997, Rajarethinam et al. 2001). Subotnik et al. konnten jedoch keine Korrelation nachweisen (Subotnik et al. 2003). In der vorliegenden Studie fand sich ein Volumendefizit im Bereich der Amygdala auf beiden Seiten. Die Amygdala ist an der emotionalen Färbung von Gedächtnisinhalten beteiligt und spielt auch eine wichtige Rolle in Denkprozessen. Die Befunde, die in der Amygdala entdeckt wurden, könnten ein Hinweis dafür sein, dass sie für die Entstehung der Denkstörungen von Bedeutung ist, insbesondere für die Abspaltung des Denkens vom Fühlen (Rajarethinam et al. 2001).

Das Volumendefizit im Bereich der Insel ist für Desorganisierte bisher nicht nachgewiesen worden. Crespo-Facorro et al. untersuchten dies, fanden jedoch keinen Zusammenhang (Crespo-Facorro et al. 2000). Einige Studien fanden gar keine Symptom-Volumen-Korrelationen für Desorganisiertheit (Wright et al. 1995, Flaum et al. 1995, Kim et al. 2002, Whitford et al. 2005).

Es konnten also die bekannten Befunde im STG nicht bestätigt werden, dagegen wurden im Bereich der Insel und frontobasal neue Volumendefizite nachgewiesen.

7. Schlussfolgerungen

Diese Arbeit hatte das Ziel zu klären, ob sich psychopathologische Subgruppen von schizophrenen Patienten hirnmorphologisch unterscheiden und wenn ja, welche verschiedenen Anteile sie an den Gesamtunterschieden zwischen Schizophrenen und Gesunden haben.

Es zeigte sich, dass die drei Subgruppen (Negativsymptomatiker, Desorganisierte und Paranoid-Halluzinatorische) verschiedene hirnmorphometrische Muster aufweisen und damit zu verschiedenen Anteilen zu den morphologischen Differenzen zwischen Schizophrenen und Gesunden beitragen. Die ausgedehntesten Unterschiede wiesen die Negativsymptomatiker auf, v. a. frontal betont, die Paranoid-Halluzinatorischen zeigten ebenfalls größere Befunde, besonders im STG, bei den Desorganisierten fanden sich jedoch nur geringe Defizite. Diese Unterschiedlichkeit der Befunde zwischen den Gruppen kann einen Teil der Inhomogenität in den Studienergebnissen zur Hirnmorphologie bei Schizophrenen erklären, wenn nämlich die untersuchte Patientengruppe ebenfalls inhomogen in ihrer psychopathologischen Zusammensetzung waren. Daher ist die Schlussfolgerung zu ziehen, dass es nötig ist Patientenpopulationen gleichverteilt bezüglich der Psychopathologie zu untersuchen bzw. eine Differenzierung vorzunehmen.

In dieser Arbeit wurde einer der möglichen Einflussfaktoren auf die Hirnmorphologie, die Zugehörigkeit zu einer psychopathologischen Subgruppe, untersucht und als Ursache für Inhomogenität von morphometrischen Studienergebnissen identifiziert. Für zukünftige Untersuchungen ist es von Interesse, weitere mögliche Faktoren wie Patientenalter, Erkrankungsalter, Komorbiditäten, Medikation und Krankheitsverlauf auf diesen Zusammenhang hin zu untersuchen. Außerdem können die Ergebnisse dieser Arbeit Ausgangspunkt sein für weitere Studien, beispielsweise quantitative Messungen mittels konventioneller Morphometrie oder funktionelle Untersuchungen, um die gefundenen Zusammenhänge zwischen einzelnen Hirnregionen und psychopathologischen Subgruppen zu bestätigen und zu präzisieren.

8. Literaturverzeichnis

- Andreasen NC. 1984. The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). The University of Iowa. Iowa.
- Andreasen NC. 1983. The Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). The University of Iowa. Iowa.
- Andreasen NC. 2000. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews*, 31: 106-112.
- Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. 1995. Symptoms of schizophrenia: methods, meanings and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 341-351.
- Andreasen NC, Olsen S. 1982. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*, 39: 789-794.
- Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. 1998. "Cognitive Dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?. *Schizophrenia Bulletin*, 2: 203-218.
- Ashburner J, Friston K. 1997. Multimodal image coregistration and partitioning - a unified framework. *Neuroimage*, 6: 209-217.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-based morphometry - The methods. *NeuroImage*, 11: 805-821.
- Baaré WFC, Pol, HEH, Hijman R, Mali WPT, Viergever MA, Kahn RS. 1999. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: Relation to cognitive function and symptomatology. *Biol Psychiatry*, 45: 1597-1605.
- Ballmeier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, Peterson J, Pham D, Kumar A. 2004. Anterior cingulate, gyrus rectus and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: An MRI-based parcellation of the prefrontal Cortex. *Am J Psychiatry*, 161: 99-108.
- Barta PE, Pearlson GD, Brill LB, Royall R, McGilchrist IK, Pulver AE, Powers RE, Casanova MF, Tien AY, Frangou S, Petty RG. 1997. Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *Am J Psychiatry*, 154: 661-667.
- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. 1990. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 147: 1457-1462.
- Benjamini Y, Hochberg Y. 1995. Controlling the false discovery rate. *J.R. Stat. Soc. Ser. B*, 57: 289-300.
- Birbaumer N, Schmidt RF. 1997. Lernen und Gedächtnis. In: Schmidt RF, Thews G, Hrsg. *Physiologie des Menschen*. siebte Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 154-182.
- Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, Johns C, Masiar S. 1993. Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 33: 236-246.
- Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, Wu H, Kinon B, Ashtari M. 1994. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*, 151: 1430-1436.
- Chua SE, McKenna PJ. 1995. Schizophrenia - a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *Br J Psychiatry*, 166: 563-582.
- Chua SE, Wright IC, Poline JB, Liddle PF, Murray RM, Frackowiak RSJ, Friston KJ, McGuire PK. 1997. Grey matter correlates of syndromes in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 170: 406-410.
- Cleghorn JM, Franco S, Szechtman B, Kaplan RD, Szechtman H, Brown GM, Nahmias C, Garnett ES. 1992. Toward a brain map of auditory hallucinations. *Am J Psychiatry*, 149: 1062-1069.
- Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, O'Leary DS, Bockholt HJ, Magnotta V. 2000. Insular cortex abnormalities in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Schizophrenia Research*, 46: 35-43.
- Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta V. 2000. Regional frontal abnormalities in schizophrenia: a quantitative gray matter volume and cortical surface size study. *Biol Psychiatry*, 48: 110-119.

- Crespo-Facorro B, Kim JJ, Chemerinski E, Magnotta V, Andreasen NC, Nopoulos P. 2004. Morphometry of the superior temporal plane in schizophrenia: Relationship to clinical correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16: 284-294.
- Crespo-Facorro B, Wiser AK, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. 2001. Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Hum Brain Mapp*, 12: 219-231.
- Crow TJ. 1987. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?. *Br Med J*, 280: 66-68.
- DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. 2004. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 130: 57-70.
- Flaum M, O'Leary DS, Swayze VW, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. 1995. Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res*, 29: 261-276.
- Frith C. 1994. Theory of Mind in Schizophrenia. In: Lawrence Erlbaum Associates Ltd, Hrsg. *Neuropsychology of schizophrenia*. erste Aufl. East Sussex: Hove, 147-161.
- Gaser C, Nenadic I, Volz H, Büchel C, Sauer H. 2004. Neuroanatomy of "Hearing Voices": A frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 14: 91-96.
- Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, Tourville J, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT. 1999. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 537-547.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14: 21-36.
- Gur, RE, Cowell PE, Latshaw ABS, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC. 2000. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 761 - 768.
- Harrison PJ. 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122: 593 - 624.
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. 2005. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, 162: 2233-2245.
- Hoptmann MJ, Volavka J, Weiss EM, Czobor P, Szeszko PR, Gerig G, Chalos M, Blocher J, Citrome LL, Lindenmayer J, Sheitman B, Lieberman Ja, Bilder RM. 2005. Quantitative MRI measures of orbitofrontal cortex in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatry Research*, 140: 133-145.
- Kim J, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta V, Nopoulos P. 2002. Morphology of the lateral superior temporal gyrus in neuroleptic naive patients with schizophrenia: relationship to symptoms. *Schizophrenia Research*, 60: 173-181.
- Kopelman A, Andreasen NC, Nopoulos P. 2005. Morphology of the anterior cingulate gyrus in patients with schizophrenia: relationship to typical neuroleptic exposure. *Am J Psychiatry*, 162: 1872 - 1878.
- Levitan C, Ward PB, Catts SV. 1999. Superior Temporal Gyrus Volumes and Laterality Correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46: 955-962.
- Liddle PF. 1987. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive - negative dichotomy. *Br J Psychiatry*, 151: 145-151.
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RS. 1992. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 160: 179-186.
- Manes F, Sahakian B, Clark L, Rogers R, Antoun N, Aitken M, Robbins T. 2002. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*, 125: 624-639.
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. 1999. MRI Anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45: 1099-1119.

- Menon RR, Barta PE, Aylward EH, Richards SS, Vaughn DD, Tien AY, Harris GJ, Pearlson GD. 1995. Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. *Schizophrenia Research*, 16: 127-135.
- Modell JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF. 1989. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience*: 27-36.
- Neckelmann G, Specht K, Lund A, Ersland L, Smievoll AI, Neckelmann D, Hugdahl K. 2006. MR morphometry analysis of grey matter volume reduction in schizophrenia: Association with hallucinations. *Int J Neuroscience*, 116: 9-23.
- Noga JT, Aylward E, Barta PE, Pearlson GD. 1995. Cingulate gyrus in schizophrenic patients and normal volunteers. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 61: 201-208.
- O'Leary DS, Flaum M, Kesler ML, Flashman LA, Arndt S, Andreasen NC. 2000. Cognitive correlates of the negative, disorganized and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12: 4-15.
- Pearlson GD. 2000. Neurobiology of Schizophrenia. *Annals of Neurology*, 4: 556-566.
- Pearlson GD, Marsh L. 1999. Structural brain imaging in schizophrenia: A selective review. *Biol Psychiatry*, 46: 627-649.
- Penfield W, Perot P. 1963. The brain's record of auditory and visual experience.. *Brain*, 86: 596-705.
- Peralta V, Cuesta MJ. 2001. How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophrenia Research*, 49: 269-285.
- Peralta V, Cuesta MJ. 1999. Dimensional structure of psychotic symptoms: an item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, 38: 13-26.
- Rajarethinam R, DeQuardo JR, Miedler J, Arndt S, Kirbat R, Brunberg, Tandon R. 2001. Hippocampus and Amygdala in schizophrenia: assessment of the relationship of neuroanatomy to psychopathology. *Psychiatry Research*, 108: 79-87.
- Rajarethinam RP, DeQuardo JR, Nalepa R, Tandon R. 2000. Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophrenia Research*, 41: 303-312.
- Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Federmann EB, Chase GA, Barta PE, Pearlson GD. 1994. Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151: 842-848.
- Schmitt A, Weber-Fahr W, Jatzko A, Trost H, Henn FA, Braus DF. 2001. Aktueller Überblick über strukturelle Magnetresonanztomographie bei Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiat*, 69: 105-115.
- Schroder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, Geider FJ, Niethammer R. 1995. Structural and functional correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Psychopathology*, 28: 38-45.
- Schutter DJ, van Honk J. 2006. Increased positive emotional memory after repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex. *J Psychiatry Neuroscience*, 31: 101-104.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49: 1-52.
- Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, et al. 1992. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med*, 327: 604-612.
- Sigmundson T, Suckling J, Maier M, Williams SCR, Bullmore ET, Greenwood KE, Fukuda R, Ron MA, Toone BK. 2001. Structural abnormalities in frontal, temporal and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry*, 158: 234-243.
- Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grooten S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L, et al.. 1995. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378: 176-179.
- Subotnik KL, Bartzokis G, Green MF, Nuechterlein KH. 2003. Neuroanatomical correlates of formal thought disorder in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 8: 81-88.
- Szendi I, Kiss M, Racsmany M, Boda K, Cimmer C, Voros E, Kovacs ZA, Szekeres G, Galsi G, Pleh C, Csernay L, Janka Z. 2006. Correlations between clinical symptoms, working memory

- functions and structural brain abnormalities in men with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 147: 47-55.
- Talairach J, Tournoux, P. 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. erste Aufl. New York: Thieme.
- Tölle R. 1996. Schizophrenien. In: Tölle R, Hrsg. *Psychiatrie*. 11te Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 188.
- Toomey R, Kremen WS, Sompson JC, Samson JA, Seidman LJ, Lyons MJ, Faraone SV, Ming TT. 1997. Revisiting the factor structure for positive and negative symptoms: Evidence from a large heterogeneous group of psychiatric patients. *Am J Psychiatry*, 154: 371-377.
- Wassink TH, Andreasen NC, Nopoulos P, Flaum M. 1999. Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45: 41-48.
- Weinberger DR, McClure RK. 2002. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry. *Arch Gen Psychiatry*, 59: 553-558.
- Westmoreland Corson P, Nopoulos P, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. 1999. Change in basal ganglia volume over 2 Years in patients with schizophrenia: Typical versus atypical neuroleptics. *Am J Psychiatry*, 156: 1200-1204.
- Whitford TJ, Farrow TF, Gomes L, Brennan J, Harris AW, Williams AN. 2005. Grey matter deficits and symptom profile in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 139: 229-238.
- Wible CG, Anderson J, Shenton ME, Kricun A, Hirayasu J, Tanaka S, Levitt JJ, O'donnell BF, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. 2001. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Research*, 108: 65-78.
- Woodruff PWR, Wright IC, Shuriquie N, Russouw H, Rushe T, Howard RJ, Graves M, Bullmore ET, Murray RM. 1997. Structural Brain abnormalities in male schizophrenics reflect fronto-temporal dissociation. *Psychological Medicine*, 27: 1257-1266.
- Wright IC, McGuire PK, Poline J, Traverso JM, Murray RM, Frith CD, Frackowiak RSJ, Friston KJ. 1995. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage*, 2: 244-252.
- Young AH, Blackwood DHR, Roxborough H, McQueen JK, Martin MJ, Kean D. 1991. A magnetic resonance imaging study of schizophrenia: brain structure and clinical symptoms. *Br J Psychiatry*, 158: 158-164.

Anhang

SAPS (Skala zur Einschätzung positiver Symptome)

Anleitung: Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Fragestellungen beantworten!

0= nicht vorhanden; 1= fraglich; 2=leicht; 3=mäßig; 4=ausgeprägt; 5=schwer

Halluzinationen

| | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Akustische Halluzinationen | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 2. Kommentierende Stimmen | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 3. Dialogische Stimmen | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 4. Leibliche und taktile Halluzinationen | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 5. Olfaktorische Halluzinationen | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 6. Optische Halluzinationen | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| <u>7. Globalbeurteilung Schweregrad Halluzinationen</u> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

Wahnerleben

| | | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 8. Verfolgungswahn | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 9. Eifersuchtschwahn | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 10. Schuld- und Versündigungswahn | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 11. Größenwahn | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 12. Religiöser Wahn | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 13. Körperbezogener Wahn | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 14. Beziehungswahn | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 15. Kontrollwahn | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 16. Gedankenlesen durch andere | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 17. Gedankenausbreitung | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 18. Gedankeneingebung | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 19. Gedankenentzug | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| <u>20. Globalbeurteilung Schweregrad Wahnerleben</u> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

SAPS

Fortsetzung ...

Bizarres Verhalten

| | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 21. Kleidung und Erscheinungsbild | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 22. Soziales und sexuelles Verhalten | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 23. Aggressives und agitiertes Verhalten | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 24. Repetitives und stereotypes Verhalten | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| <u>25. Globalbeurteilung Schweregrad biz. Verhalten</u> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

Positive formale Denkstörungen

| | | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 26. Entgleisung/Assoziationslockerung | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 27. Danebenreden | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 28. Inkohärenz | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 29. Unlogisches Denken | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 30. Umständliches Denken | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 31. Rededrang | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 32. Ablenkbarkeit | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 33. Klangassoziation | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| <u>34. Globalbeurteilung pos. formaler Denkstörungen</u> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

SANS (Skala zur Einschätzung negativer Symptome)

Anleitung: Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Fragestellungen beantworten!

0= nicht vorhanden; 1= fraglich; 2=leicht; 3=mäßig; 4=ausgeprägt; 5=schwer

Affektverflachung

- | | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Starrer Gesichtsausdruck | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 2. Verminderte Spontanbewegung | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 3. Armut der Ausdrucksbewegung | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 4. Geringer Augenkontakt | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 5. Fehlende affektive Auslenkbarkeit | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 6. Unangemessener Affekt | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 7. Mangel an sprachlicher Ausdrucksfähigkeit | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| <u>8. Globalbeurteilung der affektiven Verminderung</u> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

Alogie

- | | | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 9. Verarmung der Sprechweise | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 10. Verarmung des Gesprächsinhaltes | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 11. Gedankenabreißen | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 12. Erhöhte Antwortlatenz | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| <u>13. Globalbeurteilung Alogie</u> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

Abulie-Apathie

- | | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 14. Pflege und Hygiene | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 15. Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 16. Körperliche Energielosigkeit | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| <u>17. Globalbeurteilung Abulie/Apathie</u> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

SANS

Fortsetzung ...

Anhedonie – sozialer Rückzug

- | | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 18. Freizeitvergnügen und Aktivitäten | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 19. Sexuelles Interesse | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 20. Fähigkeit, Intimität und Nähe zu fühlen | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 21. Verhältnis zu Verwandten und Freunden | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| <u>22. Globalbeurteilung Anhedonie</u> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

Aufmerksamkeit

- | | | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 23. Soziale Unaufmerksamkeit | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 24. Unaufmerksamkeit während der Testung | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
- (7 von 100 abziehen lassen – mind. 5 Subtraktionen – und das Wort „Welt“ rückwärts buchstabieren)
- | | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <u>25. Globalbeurteilung Aufmerksamkeit</u> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|

Datum der ärztlichen Erstdiagnose:

Geschätztes Datum des Erkrankungsbeginns:

Anzahl der Krankheitsepisoden:

Cannabis-Konsum:**Ja** ☐**Nein** ☐**Probiert** ☐**Sporadisch** (<1x/Monat) ☐**Regelmäßig** (<=1x/Monat) ☐**massiv** (mehr als 1x/Woche) ☐**Datum:**

Name des Raters:

Danksagung

Ich möchte nun noch denjenigen ein Wort der Dankbarkeit ausdrücken, die mir bei der Erarbeitung und Verfassung der Arbeit geholfen und mich unterstützt haben.

Zuallererst danke ich meinem Betreuer Prof. Christian Gaser, der den Entstehungsprozess dieser Arbeit in vielerlei Weise begleitete und förderte. Ich durfte ihn jederzeit mit Fragen und Anliegen behelligen, auf die er stets mit der nötigen theoretischen und praktischen Hilfe einging. Ich danke dafür besonders, denn eine Unterstützung in dieser Art und Weise ist nicht selbstverständlich.

Ich danke auch denjenigen, die beim Korrekturlesen ihren kritischen Blick auf die Arbeit geworfen haben: Yvonne, Claudia, René und Lars.

Meine Eltern haben mich in der Zeit des Studiums finanziell unterstützt, auch noch in dem zusätzlichen Semester, das ich dem Verfassen dieser Arbeit gewidmet habe. Ohne diese Hilfe wäre es wahrscheinlich kaum zum Abschluss gekommen.

Mein Ehemann Lars, meine Eltern und Schwiegereltern und auch meine Freunde haben durch ihre emotionale Unterstützung, durch ihr Gebet, ihr Nachfragen und Motivieren ebenfalls einen wichtigen Beitrag geleistet.

Und ich danke Jesus, der mir jeden Tag Freude und Mut für die anstehenden Aufgaben gibt.

Lebenslauf

persönliche Daten

| | |
|---------------|--------------------------------|
| Name | Susanne Weichhardt, geb. Krieg |
| Geboren am/in | 20. 11.1980 in Karl-Marx-Stadt |
| Familienstand | verheiratet, keine Kinder |

schulischer und beruflicher Werdegang

| | |
|-------------------|--|
| 09/1992 - 07/1999 | Werner-Heisenberg-Gymnasium Chemnitz Abschluss: Abitur |
| 10/1999 - 09/2004 | vorklinisches und klinisches Studium an der Universität Jena |
| 10/2004 - 09/2005 | Praktisches Jahr an der Universität Jena, Wahlfach Strahlentherapie |
| 10/2005 - 06/2006 | Verfassen der Dissertation, sowie Vorbereitung auf das 3. Staatsexamen |
| 05/2006 | Abschluss des Studiums |
| seit 07/2006 | Tätigkeit als Assistenzärztin in der Klinik für Geriatric in Rudolstadt |

Jena, 26. 03. 2007

Susanne Weichhardt

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials, sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: Prof. Dr. rer. nat. Christian Gaser,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 26.03.2007

Susanne Weichhardt